

Universität Zürich  
Zentrum für Zahnmedizin  
Vorsteher: Prof. Dr. med. dent. Thomas Attin  
Klinik für Mund-, Kiefer- und Gesichtschirurgie  
Direktor: Prof. Dr. med. Dr. med. dent. K. W. Grätz

---

Arbeit unter Leitung von  
KD Dr. med. Dr. med. dent. M. Locher

**Evaluation topischer Kortisontherapie  
beim atrophisch erosiven Lichen ruber mucosae.**  
Eine retrospektive Studie über einen Zeitraum von 6 Jahren.

**INAUGURAL-DISSERTATION**  
zur Erlangung der Doktorwürde der Zahnmedizin  
der Medizinischen Fakultät  
der Universität Zürich

vorgelegt von  
Manlio Alessandro Mandirola  
von Paradiso TI

Genehmigt auf Antrag von Prof. Dr. med. Dr. med. dent. K. W. Grätz  
Zürich 2014

*„a la me mam col coeur in man“*

# INHALTSVERZEICHNIS

<b>1</b>	<b>ZUSAMMENFASSUNG.....</b>	<b>- 1 -</b>
<b>2</b>	<b>EINLEITUNG.....</b>	<b>- 4 -</b>
<b>3</b>	<b>LITERATURÜBERSICHT.....</b>	<b>- 3 -</b>
<b>3.1</b>	<b>Historie.....</b>	<b>- 3 -</b>
<b>3.2</b>	<b>Der Lichen ruber planus (LP).....</b>	<b>- 4 -</b>
<b>3.3</b>	<b>Der orale Lichen planus (OLP).....</b>	<b>- 6 -</b>
3.3.1	Klinische Formen und Lokalisation .....	- 7 -
3.3.2	Epidemiologie .....	- 12 -
3.3.3	Differenzialdiagnosen und Histopathologie .....	- 14 -
3.3.4	Ätiologie.....	- 17 -
3.3.5	Immunpathogenese .....	- 21 -
3.3.6	Therapie .....	- 23 -
3.3.6.1	<i>Kortison .....</i>	<i>- 24 -</i>
3.3.6.2	<i>Calcineurin-Inhibitoren.....</i>	<i>- 29 -</i>
3.3.6.3	<i>Weitere medikamentöse Therapien .....</i>	<i>- 30 -</i>
3.3.6.4	<i>Nicht-medikamentöse Therapieansätze.....</i>	<i>- 32 -</i>
3.3.7	Prognose und maligne Transformation .....	- 32 -
<b>4</b>	<b>FRAGESTELLUNG.....</b>	<b>36</b>
<b>5</b>	<b>PATIENTEN UND METHODE.....</b>	<b>37</b>
<b>5.1</b>	<b>Patienten .....</b>	<b>37</b>
<b>5.2</b>	<b>Ein- und Ausschlusskriterien .....</b>	<b>38</b>
<b>5.3</b>	<b>Vorstellung der verwendeten Medikamente .....</b>	<b>39</b>
5.3.1	Betnesol® .....	39
5.3.2	Diprosis® und Diprolen® .....	40
5.3.3	Kenacort® - A-Orabase® .....	41
5.3.4	Protopic® .....	41
5.3.5	Kontraindikationen und Nebenwirkungen der glukokortikoidalen Therapie .....	42
<b>5.4</b>	<b>Ethik.....</b>	<b>44</b>
<b>5.5</b>	<b>Studiendesign, Datenerhebung und Dokumentation .....</b>	<b>45</b>
<b>5.6</b>	<b>Bewertungskriterien .....</b>	<b>50</b>
<b>5.7</b>	<b>Statistische Auswertung .....</b>	<b>53</b>

<b>6</b>	<b>ERGEBNISSE .....</b>	<b>54</b>
<b>6.1</b>	<b>Anamnese .....</b>	<b>54</b>
<b>6.2</b>	<b>Klinischer Befund .....</b>	<b>57</b>
6.2.1	OLP-Formen .....	57
6.2.2	OLP-Lokalisation .....	60
<b>6.3</b>	<b>Histologischer Befund.....</b>	<b>62</b>
<b>6.4</b>	<b>Betamethason-Therapie .....</b>	<b>63</b>
<b>6.5</b>	<b>Weitere Therapien.....</b>	<b>70</b>
<b>6.6</b>	<b>Maligne Transformation .....</b>	<b>72</b>
<b>7</b>	<b>DISKUSSION .....</b>	<b>74</b>
<b>7.1</b>	<b>Patienten und Methode .....</b>	<b>74</b>
7.1.1	Ein- und Ausschlusskriterien.....	75
7.1.2	Alter und Geschlecht .....	77
7.1.3	Bewertungsmethode .....	78
7.1.4	Untersuchungszeitraum .....	81
<b>7.2</b>	<b>Ergebnisse .....</b>	<b>84</b>
7.2.1	Anamnese .....	84
7.2.2	Klinischer Befund.....	85
7.2.3	Histologischer Befund .....	88
7.2.4	Betamethason-Therapie .....	90
7.2.5	Weitere Therapien .....	94
7.2.6	Maligne Transformation .....	95
7.2.7	Implikationen für Forschung und Therapie .....	96
<b>8</b>	<b>LITERATURVERZEICHNIS .....</b>	<b>99</b>
<b>9</b>	<b>ANHANG.....</b>	<b>109</b>
<b>9.1</b>	<b>Abkürzungen.....</b>	<b>109</b>
<b>9.2</b>	<b>Danksagung .....</b>	<b>110</b>
<b>9.3</b>	<b>Verpflichtungserklärung zum Datenschutz .....</b>	<b>111</b>
<b>9.4</b>	<b>Erklärung.....</b>	<b>112</b>
<b>9.5</b>	<b>Lebenslauf.....</b>	<b>113</b>

# 1 Zusammenfassung

Die Therapie atrophisch-erosiver oraler Manifestationen des Lichen planus (OLP) ist selbst für erfahrene Zahnärzte eine Herausforderung. Obwohl in der Regel kurzfristig mit potenten Kortikosteroiden oder neueren Immunsuppressiva eine Besserung zu erzielen ist, stellt sich die Frage, wie lange der erreichte Zustand rezidivfrei bleibt. Die Herausforderung dieser chronischen Erkrankung liegt darin eine maligne Transformation, die bei OLP-Läsionen häufiger als bei gesunden Schleimhautarealen zu beobachten ist, rechtzeitig zu diagnostizieren. Die daraus resultierenden therapeutischen Konsequenzen bestimmen massgeblich die Prognose dieser Erkrankung. Hauptziel dieser Dissertation ist es die Wirksamkeit der durchgeführten Kortikosteroidtherapie mit Betamethason bei atrophisch-erosiven OLP-Patienten zu untersuchen. Nebenziel dieser Arbeit ist die deskriptive Analyse anderer nicht-kortikoidaler und nicht-medikamentöser Therapien, der Verteilung von anamnestischen und befundbezogenen Merkmalen sowie der malignen Entartungsrate bei atrophisch-erosiven OLP-Läsionen.

Einhundert Krankengeschichten von Patienten mit atrophisch-erosiven OLP-Läsionen mit einem Alter von 15 bis 89 Jahren, bestehend aus 72 Frauen und 28 Männern wurden retrospektiv analysiert. Die Behandlung dieser Patienten fand zwischen Januar 2000 und Dezember 2006 an der Poliklinik für Orale Chirurgie des Zentrums für Zahnmedizin der Universität Zürich statt. Die Patienten wurden mit topischen Glukokortikoiden (Betamethason-Therapie) mit Hilfe verschiedener Applikationsformen (Spülung bei 64, Gel bei 19, Spülung und Gel bei 11, Medikamentenschiene mit Gel bei weiteren sechs Patienten) behandelt. Der Verlauf der Behandlung wurde durch Bestimmung des OLP-Schweregrades vor und nach der Therapie ermittelt. Dabei wurde eine „Zeichen- plus Symptomskala“ verwendet, deren Werte von Null (abgeheilte Läsion) bis Sechs (schwerste Form) reichten. Sowohl die Kurzzeit- (innerhalb acht Wochen) als auch die Langzeitergebnisse (innerhalb 36 Monaten) wurden ermittelt. Die Wirkung weiterer Therapien, welche während den sechs Beobachtungsjahren begleitend oder sukzessiv durchgeführt wurden, konnte anhand von zwei Skalen deskriptiv ausgewertet werden. Die Entwicklung der Symptomatik und des klinischen Befundes wurden separat erfasst. Die zwei Skalen reichten von Minus Eins (Verschlechterung) bis Plus Zwei (eindeutige Verbesserung). Wichtige anamnestische Angaben, klinische und

histologische Befunde sowie die mögliche maligne Transformation der OLP-Läsionen wurden deskriptiv analysiert.

Bei der Erhebung der Patientenanamnese wurden in Zusammenhang mit der Diagnose OLP am häufigsten Medikamentenunverträglichkeiten und Allergien, inklusiv allergisches Asthma (26%) angegeben. Weitere OLP-relevante anamnestische Angaben waren: regelmässiger Konsum von NSAR oder Psychopharmaka (24%), aktuell belastende Stresszustände (13%) und Lebererkrankungen (3%). Eine Korrelation zwischen dem OLP-Schweregrad und der Anzahl der oben erwähnten anamnestischen Faktoren konnte nicht ermittelt werden. Unter den untersuchten symptomatischen Formen war die erosive Form gegenüber der atrophischen Form doppelt so häufig vertreten. Die Patienten mit einer erosiven Form zeigten einen ausgeprägteren Schweregrad und eine häufigere Hautbeteiligung ( $p < 0,01$ ). OLP-Läsionen auf der Zunge waren zumeist ulzerierend, während auf der Gingiva häufiger atrophische oder die seltenen bullösen Läsionen anzutreffen waren. Eindeutige Paraunktionszeichen wurden bei 17% aller Untersuchten festgestellt, deren OLP-Hauptläsionen vor allem auf der Zunge lokalisiert waren. Eine histologische Bestätigung der klinischen Diagnose erfolgte bei 97 Patienten, während bei drei Patienten das histologische Präparat nicht beurteilbar war. Die durchschnittliche Betamethason-Behandlungsdauer - bis zum Erreichen des besten Therapieergebnisses - betrug 12 Wochen (Medianwert 8 Wochen) bei 3,26 Applikationen am Tag im Durchschnitt. Eine Remission der erosiven Läsionen oder eine deutliche Regression erythematöser Bereiche wurde bei 58, eine Verminderung der Erosionen bei 24 Patienten beobachtet. Keine Verbesserung war bei 15 und eine Verschlechterung der klinischen OLP-Zeichen bei drei Patienten zu verzeichnen. Der Schweregrad anhand der Symptomskala betrug  $5,19 (\pm 1,1)$  vor Therapie,  $2,72 (\pm 1,4)$  bei der Kurzzeitkontrolle und  $2,23 (\pm 1,6)$  bei der Langzeitkontrolle. Die Kurzzeitkontrolle fand durchschnittlich nach 4,3 Wochen und die Langzeitkontrolle nach 11,7 Monaten statt. Unabhängig von der Applikationsform war die Verbesserung des OLP-Schweregrades statistisch hoch signifikant. Zwischen der Anzahl täglicher Applikationen und dem Auftreten von Nebenwirkungen konnte eine Korrelation festgestellt werden. Sechs Patienten erkrankten an einer Candidiasis. Bei drei Patienten mit jahrelang bestehendem erosiven OLP kam es zu einer malignen Transformation der Läsion in ein Plattenepithelkarzinom. Bei einer geringen Anzahl von Patienten wurden zusätzlich auch andere Therapien, wie zum Beispiel

Antimykotika, Immunsuppressiva (Tacrolimus) und intraläsional applizierte Glukokortikoide (Triamcinolon) angewendet. Dabei konnte bei über 60% der Patienten eine Verbesserung der klinischen Symptome erzielt werden.

Die Alter- und Geschlechtsverteilung der untersuchten OLP-Patienten stimmt mit zahlreichen epidemiologischen Publikationen überein. Die anamnestisch ermittelten Allergien und Hypersensitivitäten waren hingegen deutlich geringer ausgeprägt. Das Einschliessen von vier Patienten, deren histologischer Bericht zwei Zelldysplasien und zwei Zellatypien aufwies, weicht vom üblichen Vorgehen bisheriger Publikationen ab, erlaubt aber folgende interessante Feststellung: unter den untersuchten OLP-Patientengruppen entwickelte in der Beobachtungszeit dieser Studie keiner, der anfänglich Dysplasien aufwies, ein Karzinom, obwohl die maligne Entartungsrate (3%) der vorgestellten Arbeit hoch ausfiel. In dieser Arbeit wurde die Wirksamkeit topischer Betamethason-Applikationen zur Remission der meisten OLP-Läsionen des atrophischen, erosiven und bullösen Typs, sowohl kurzfristig als auch langfristig bestätigt. Ein langfristiger Therapieerfolg war bei 80% der Patienten zu verzeichnen. Aufgrund des chronischen Verlaufs des oralen Lichen planus ist die klinische Erfassung des Schweregrades in einer einfach zu eruiierenden Skala, wie in dieser Dissertation retrospektiv ermittelt, von Vorteil und dürfte als Verlaufsübersicht zur Entscheidung weiterer Therapieschritte hilfreich sein. Obwohl in dieser Arbeit zwischen den verschiedenen Applikationsformen kein statistisch signifikanter Unterschied festgestellt werden konnte, ist bei der Wahl der Applikationsform auf eine gute und lang andauernde Benetzung der Läsion mit dem Medikament zu achten.

Die sowohl systemischen als auch lokalen Nebenwirkungen traten bei hoher Dosierung der Glukokortikoide häufiger auf. Mit maximal drei Applikationen am Tag konnten diese jedoch auf ein Minimum reduziert werden. Lokale Nebenwirkungen (wie z.B. Candidiasis) sind dank Antimykotika erfolgreich zu behandeln. Die Therapie der Candidiasis kann in vielen Fällen sogar zu einer Besserung des klinischen Bildes der OLP-Läsionen beitragen.

## 2 Einleitung

Im Gebiet der Stomatologie hat der Zahnarzt zum Beispiel bei der Früherkennung von oralen Präkanzerosen und Karzinomen der Mundhöhle eine sehr wichtige allgemeinmedizinische Aufgabe und kann somit einen bedeutenden Beitrag für die Gesundheit unserer Gesellschaft leisten.

Zusätzlich ist die Mundhöhle häufig eine der ersten Manifestationsorte schwerer Erkrankungen wie Malignome, HIV, Syphilis und nicht zuletzt dermatologischer Erkrankungen wie z.B. dem Lichen planus mucosae.

Der OLP als immunmodulierte Erkrankung ist nicht ursächlich heilbar, so dass viele Patienten auch über Jahrzehnte hinweg an dieser chronisch rezidivierenden Erkrankung leiden, die auch bösartig entarten kann.

Die Literatur zur symptomatischen Therapie des OLP ist sehr reichhaltig, wobei die Therapie mit Kortison im Vordergrund steht.

Im Zentrum der vorliegenden Arbeit steht neben der Darstellung des aktuellen Standes der Wissenschaft, eine retrospektive klinische Analyse der topischen glukokortikoidalen Therapie des oralen Lichen ruber planus.

In dieser deskriptiven Studie werden die Behandlungsergebnisse in Bezug auf den kurzfristigen und langzeitigen Therapieerfolg, das Auftreten von Nebenwirkungen sowie die Behandlungsdauer und die Applikationsart diskutiert. Insbesondere werden die Akten der Patienten analysiert, bei denen es zu einer malignen Transformation des OLP kam.



### 3 Literaturübersicht

#### 3.1 Historie

Die Bezeichnung „Lichen planus“ stammt von Erasmus Wilson aus dem Jahr 1869, der die bisher als „leichenruber“ bekannte Erkrankung umbenannte [1]. Die für den oralen Lichen als pathognomonisch geltenden feinen und netzförmig ausgerichteten Streifen der Läsionen des oralen Lichens, wurden erstmals vom Physiker und Pathologen Louis-Frédéric Wickham 1895 in Paris beschrieben [2]. Heutzutage werden diese weissen, retikulären, nicht abwischbaren Streifen nach Ihm als „Wickham’sche Striae“ benannt [3].

Die ersten Berichte einer erfolgreichen Behandlung des symptomatischen oralen Lichens mit lokaler Anwendung von Kortikoiden gehen auf das Jahr 1968 zurück, als Cawson 30 Patienten mit 0,1 mg Betamethason in Form von weichen Kügelchen behandelte. Zwanzig dieser Patienten zeigten daraufhin eine deutliche Besserung der Symptome mit vollständiger Remission der erosiven Areale [4]. Obwohl inzwischen stärkere Glukokortikoide, wie Clobetasolpropionat und neuere Immunsuppressiva, wie Tacrolimus und Pimecrolimus entwickelt wurden, bleibt die topische Applikation von Glukokortikoiden, wie Betamethason das Mittel der ersten Wahl in der Behandlung von atrophisch-erosiven OLP-Läsionen. Darüber existieren zahlreiche Studien, die einen Level zwei im Sinne der evidenzbasierten Medizin vorweisen. Es fehlen hingegen systematische Übersichtsartikel mit einer Metaanalyse oder randomisierte kontrollierte Studien, die einem Level eins entsprechen würden [5].

### 3.2 Der Lichen ruber planus (LP)

Der „Lichen ruber“ oder die sogenannte Knötchenflechte ist eine chronisch entzündliche Erkrankung der Haut und der Schleimhäute. Das Wort Lichen aus dem Griechischen „λειχήν“ = „Flechte“ ist ein dermatologischer Begriff, der ein kleinpapulöses Exanthem bezeichnet. Die Adjektive „ruber“ und „planus“ aus dem Lateinischen bedeuten respektiv „rot“ und „flach“.

Der Lichen ruber planus ist die häufigste morphologische Variante des Lichen ruber. Die Grundeffloreszenz auf der Haut ist eine plane, livid rote Papel mit mattglänzender Oberfläche und weisslicher netzartiger Zeichnung, die beim Betupfen mit Öl und Wasser deutlicher hervortritt.

Histologisch ist die Verbreiterung des Stratum granulosum ein typisches Merkmal des Lichen planus. Einzelne stehende Papeln können zu Plaques aggregieren (Lichen ruber verrucosus) oder infolge zentraler Rückbildung und peripherer Ausbreitung in eine Ringform übergehen (Lichen ruber annularis) [6].



**Abb. 1.** Lichen ruber planus am Handgelenk [6].

Prädilektionsstellen des Lichen ruber planus sind die Beugeseiten am Handgelenk, die Unterarm-Innenseiten, die Streckseiten der Unterschenkel, die Sakralregion, die Handinnenfläche sowie die Fusssohle. Hautanhangsgebilde, wie Nägel und Haare können beim dermalen Lichen planus auch betroffen sein. Bei einem Haarbefall werden follikuläre Knötchen und Hyperkeratosen beobachtet (Lichen ruber follicularis) [6].



**Abb. 2.** Lichen ruber verrucosus (links) und anularis (rechts) [6].

Das simultane Vorkommen an mehreren Körperregionen sowie einzelnen Regionen ist möglich [7]. Ösophagus, Konjunktiva und Larynx sind sehr selten vorkommende Lokalisationsorte [8, 9].

Ein häufiges Symptom des kutanen Lichens ist ein intensiver Pruritus, welcher innerhalb von ein bis zwei Jahren abklingen kann. In der Eruptionsphase können durch äussere Einflüsse, wie mechanische Irritationen beim Kratzen, weitere Lichen ruber Papeln induziert werden. Dieses Phänomen ist unter dem Namen isomorpher Reizeffekt oder Köbner-Phänomen bekannt [6, 10].



**Abb. 3.** Köbner-Phänomen [6]

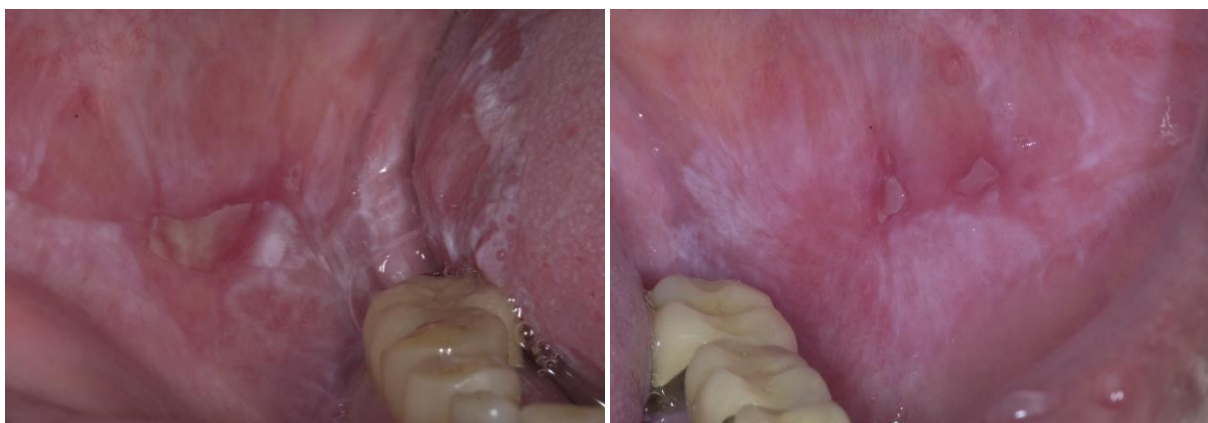
### 3.3 Der orale Lichen planus (OLP)

Der orale Lichen planus oder auch „lichen ruber mucosae oris“ ist eine häufige, chronisch entzündliche Schleimhautpathologie der Mundhöhle, welche vorwiegend Patienten im mittleren Alter, insbesondere Frauen, betrifft [11]. Die orale Form des Lichen planus scheint häufiger aufzutreten, chronischer und rezidivfreudiger zu sein als die kutane Form. Als besonders seltene Fälle sind in der Literatur OLP-Verläufe von Patienten beschrieben worden, die seit mehr als 20 Jahren ohne spontane Remission fortdauerten [12].

Der orale Lichen planus wurde 1997 von der WHO als präkanzeröser Zustand definiert. Dieser Zustand ist nicht mit einer präkanzerösen Läsion, wie der Leuko- und der Erythroplakie zu verwechseln, sondern als eine Erkrankung zu verstehen, die mit einem erhöhten Risiko der Entwicklung oraler Plattenepithelkarzinome verbunden ist [13].

Die Läsionen kommen meistens multipel an mehreren intraoralen Lokalisationen vor [14]. Laut einer Studie sind bei 70% der OLP-Patienten mehrere intraorale Lokalisationen davon betroffen [15]. Das häufig bilateral-symmetrische Auftreten dieser Läsionen suggeriert die ätiologische Rolle systemischer Faktoren, beziehungsweise systemisch verteilter Antigene [16].

Obwohl zahlreiche Ansätze für eine zellvermittelte Immunität sprechen, ist die Ätiopathologie dieser Erkrankung bisher unbekannt [17].



**Abb. 4.** Bilaterales Auftreten einer erosiven OLP-Läsion an der Wange mit peripherem netzartigem Streifenmuster (Poliklinik für Orale Chirurgie, ZZM, Universität Zürich).



### 3.3.1 Klinische Formen und Lokalisation

Das klinische Bild des oralen Lichens planus ist vielfältig und variiert von feinen, kaum sichtbaren, einzelnen, gingivalen Läsionen bis hin zu gut erkennbaren, grossflächigen, weisslichen und netzförmigen Schleimhautveränderungen, die jede Region der Mundhöhle, insbesondere die Wangen und die Zunge betreffen können [18].

Die klassische OLP-Einteilung nach Andreasen [19] wird in der Literatur am meisten zitiert. Andreasen selber beschreibt sechs Formen als manchmal ineinander übergehende morphologische Variationen des gleichen Krankheitsbildes. Infolge einer minutiösen Untersuchung und Beschreibung des Krankheitsverlaufes von 115 OLP-Patienten schlug Andreasen im Jahre 1968 folgende morphologische Unterteilung des oralen Lichens in sechs Typen vor:

- **Retikulärer Typ**

Die orale Schleimhaut ist durch vernetzte, weisse, netzartige Linien charakterisiert, die ein Gitterwerk bilden oder kreisförmig ausgerichtet sind. Die feinretikulären Strukturen, als Wickham'sche Streifen bekannt, sind im Anfangsstadium eher dichter, feiner und zur Peripherie hin in weisse Papeln mit einem Durchmesser von maximal einem Millimeter übergehend. Die Entwicklung dieser Läsionen wurde im Abstand weniger Wochen photographisch festgehalten. Es konnte festgestellt werden, dass die Netze breiter wurden und ein leichtes atrophisches Zentrum hinterliessen [19].



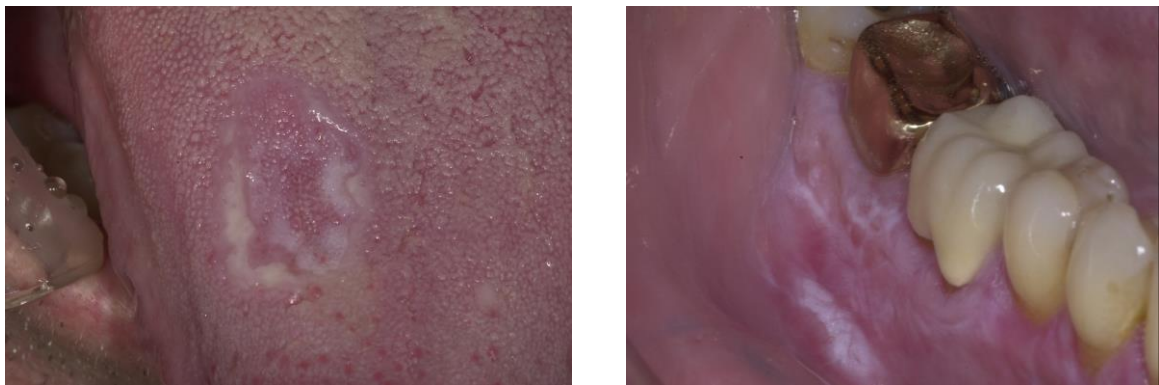
**Abb. 5.** Beidseitige Manifestation eines retikulären OLP der Wange und des Trigonum retromolare (Poliklinik für Orale Chirurgie, ZZM, Universität Zürich).

- **Papulärer Typ**

Diese Form ist durch kleine, nebeneinanderstehende Papeln und Knötchen gekennzeichnet und häufig an der Peripherie von retikulären Läsionen im Spätstadium anzutreffen. Dieser Typ kommt alleinstehend selten vor [19].

- **Plaquetförmiger Typ**

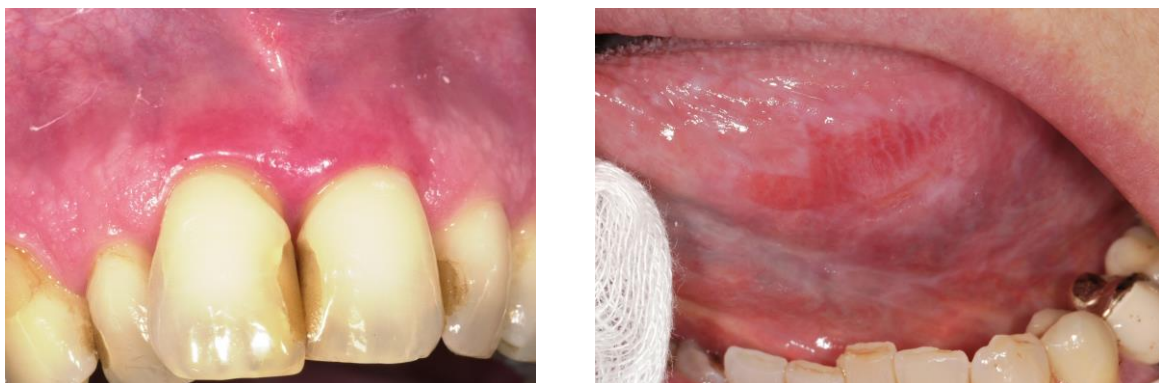
Morphologisch ist dieser Typ einer Leukoplakie ähnlich. Im Gegensatz zur Leukoplakie sind in der Peripherie sehr feine retikuläre Strukturen sichtbar. Solche plaqueartigen Veränderungen sind ab und zu auch auf dem Zungenrücken anzutreffen [19].



**Abb. 6.** Plaquetförmiger OLP der Zunge links und papulärer OLP der Gingiva rechts (Poliklinik für Orale Chirurgie, ZZM, Universität Zürich).

- **Atrophischer Typ**

Die Schleimhaut präsentiert sich mit rötlichen atrophischen Arealen, die von retikulären Strukturen umgeben sind. Dieser Typ ist häufig auf der marginalen und alveolären Gingiva lokalisiert, welche deutlich gerötet erscheint [19].



**Abb. 7.** Atrophischer OLP der Gingiva und der Zunge (Poliklinik für Orale Chirurgie, ZZM, Universität Zürich).

- **Ulzerativer Typ**

Die atrophische Schleimhaut kann durch weitere Noxen ulzerieren und erosive Areale im Zentrum der Läsionen verursachen. Eine typische Lokalisation für diesen Typ ist der Zungenrand [19].



**Abb. 8.** Ulzerativer OLP der Zunge und der Wange (Poliklinik für Orale Chirurgie, ZZM, Universität Zürich).

- **Bullöser Typ**

Bei dieser sehr seltenen Form entsteht vor der Ulzeration eine Blase [19].

In der Literatur sind häufig ähnliche Unterteilungen anzutreffen, die auf der Symptomatik, dem Schweregrad und dem Verlauf des oralen Lichen beruhen. Silverman et al. unterteilten zum Beispiel den oralen Lichen Planus in eine retikuläre Form mit weissen Striae, Papeln und Plaques, eine atrophisch-erythematöse Form und eine erosive Form mit ulzerativen und blasenförmigen Läsionen [20-22].

Die meisten OLP-Patienten zeigen gleichzeitig multiple Lokalisationsorte und Formen, so dass bei der Klassifikation die prädominierende [22] oder hinsichtlich der Therapie die schwerste Form massgebend ist [13, 23].

Obwohl Symptome und Beschwerden bei jeder Form des OLP vorkommen können [21], verursachen atrophische, ulzerative und bullöse Formen aufgrund der schmerzhaften epithelialen Defekte am meisten Beschwerden [24] und werden vereinfacht als erosiver OLP bezeichnet [25].

Während die weisslichen Schleimhautveränderungen eher asymptomatisch sind, leiden Patienten des erosiven Formenkreises an verschiedenen Beschwerden, die von einem leichten Brennen beim Trinken bis hin zur kompletten Unfähigkeit geformte Nahrung zu sich zu nehmen reichen können [24]. Eine adäquate Mundhygiene kann dabei häufig nicht mehr gewährleistet werden [26, 27].

Ramon-Fluixa et al. untersuchten die Beziehung zwischen OLP und parodontalen Erkrankungen: laut dieser Untersuchung schienen eine schlechte Mundhygiene und parodontale Erkrankungen bei Patienten mit erosiven OLP-Läsionen häufiger als beim retikulären Typ vorzukommen und direkt mit der Läsionsgrösse proportional zuzunehmen [27].

Erythematöse Formen haben ein intaktes aber dünneres Epithel mit höheren Zellproliferationsraten als retikuläre Formen, wobei die reduzierte Epitheldicke eine Korrelation mit dem Schweregrad der Erkrankung aufweist [28]. Übereinstimmend mit den Resultaten von Karatsaidis et al. [28] fanden Brant et al. [29], dass aus einer erhöhten apoptotischen Aktivität ein dünnes Epithel resultierte. Das orale Epithel atrophischer Formen war nach histologischer Untersuchung deutlich dünner und die Apoptose-Rate höher als bei den retikulären Formen. Entsprechende Unterschiede waren auch beim retikulären Lichen im Vergleich zu gesunden Schleimhäuten zu finden [29].

Eine prospektive Studie über den OLP-Verlauf von 611 Patienten von Thorn et al. 1988 ergab, dass der retikuläre Typ zwar am häufigsten vorkam, aber die atrophisch-erosiven Formen zusammen mehr als die Hälfte der Untersuchten umfassten (54%) [30]. Eine sehr umfassende retrospektive Studie über einen Zeitraum von 40 Jahren fand unter 674 chinesischen OLP-Patienten, bezüglich der Häufigkeit atrophisch-erosiver Formen, ähnliche Daten: die retikuläre Form war nur knapp am häufigsten (51%) anzutreffen, gefolgt von der erosiven (39%) und der atrophischen (10%) Form. Ein symptomatischer OLP wurde bei 67,5% der Probanden diagnostiziert [22]. Im Einklang mit Xue et al. fand Eisen unter 723 Patienten für den erosiven Typ einen Anteil von 40% [21]. Erosive Formen zeigten eine signifikant längere Dauer der Symptome sowie eine grössere Ausdehnung der betroffenen Areale und ein höheres Patienten-Durchschnittsalter [22].

Ein Überwiegen der erosiven Form in zahlreichen Studien lässt sich mit der Schwierigkeit erklären, asymptomatische Formen innerhalb einer Bevölkerung zu diagnostizieren. Da der erosive Typ am häufigsten mit Schmerzen verbunden ist, sind es eher die Patienten mit einer symptomatischen Form, die eine ärztliche Konsultation aufsuchen und daher erfasst werden [31].

Eine epidemiologische Studie von Axéll und Rundquist ergab eine höhere Beteiligung (77,3%) retikulärer asymptomatischer OLP-Formen in der Gesamtbevölkerung [32].



	n	OLP-Form					
		retikulär	papulär	plaquef.	atrophisch	erosiv	bullös
Andreasen 1968 [19]	115	42	3	12	21	20	2
Axéll, Rundquist 1987 [32]	410	77	9	43	33	8	1
Thorn et al. 1988 [30]	611	92	11	36	44	9	1
Silverman et al. 1985 [20]	570	32	k. A.	k. A.	22	46	k. A.
Eisen 2002 [21]	723	37	k. A.	k. A.	23	40	k. A.
Xue et al. 2005 [22].	674	51	k. A.	k. A.	10	39	k. A.

**Tab. 1.** Häufigkeit OLP-Formen (abgerundete Prozentangabe) nach verschiedenen Literaturquellen unter Berücksichtigung der Stichprobengrösse. In den Publikationen von Axéll et Rundquist und von Thorn et al. wurden bis zu zwei OLP-Formen pro Patient diagnostiziert (n = Anzahl Untersuchten, k. A. = keine Angabe).

Das Bild des oralen Lichen planus kann entsprechend seiner klinischen Vielfalt verschiedene Bereiche der Mundhöhle simultan betreffen. Während die typische Lokalisation eines retikulären OLP die Wangenregion ist [33], sind nicht selten erosive Läsionen auf der Zunge, insbesondere am lateralen Zungenrand lokalisiert [34].

Die Häufigkeit verschiedener Lokalisationen wurde bereits von Axéll und Rundquist im Jahre 1987 für die schwedische Bevölkerung untersucht: das Planum buccale war bei über 90%, die Zunge und die Gingiva respektiv bei 30% und 15% der OLP-Patienten betroffen, während das Lippenrot und der Gaumen selten involviert waren [32].

	N	Land	OLP-Lokalisation				
			Wange	Zunge	Gingiva	Lippe	Gaumen
Axéll&Rundquist1987 [32]	410	Schweden	92	29	13	6	1
Carbone et al. 2009[35]	808	Italien	73	44	33	2	2
Xue et al. 2005[22]	674	China	75	62	30	34	2
Bermejo-Fenoll et al. 2010 [15]	550	Spanien	92	54	57	15	13

**Tab. 2.** OLP-Lokalisationshäufigkeit (abgerundete Prozentangabe, Mehrfachangaben möglich) nach verschiedenen Literaturquellen unter Berücksichtigung geographischer Unterschiede und der Stichprobengrösse (n = Anzahl Patienten).

Die gingivale Lokalisation verdient laut Mignogna et al. eine besondere Beachtung: obwohl isolierte gingivale Läsionen der Gingiva eher selten auftraten (7,4%), war die Gingiva bei fast der Hälfte der OLP-Patienten mitbetroffen [36]. Eisen ermittelte für den isolierten gingivalen Lichen planus ebenfalls eine geringe Häufigkeit von 8,6% [21].

OLP-Läsionen sind häufig von extraoralen Läsionen begleitet. Eine Studie von Eisen berichtet über eine Haut- und Genitalbeteiligung von respektiv 16% und 25% [37]. Während manche Publikationen von einer geringeren Hautbeteiligung von 5 bis 11% berichten [14, 32], gibt es auch Studien mit Angaben von bis zu einem Drittel [31].

### 3.3.2 Epidemiologie

Die Arbeit von Axéll und Rundquist ist eine der wichtigsten demographischen Studien über die Prävalenz des oralen Lichens planus: es wurden unter der schwedischen Bevölkerung 20'333 Probanden aus verschiedenen ländlichen, substädtischen und städtischen Gebieten randomisiert ausgewählt und untersucht. In dieser breit angelegten epidemiologisch-klinischen Studie wurden 1,9% der Probanden (1,6% der Männer und 2,2% der Frauen) mit einem oralen Lichen planus diagnostiziert [32]. Einer dieser Autoren hatte bereits über ähnliche Prävalenzraten in einer vorherigen Studie berichtet: durch die Untersuchung von nahezu 30.000 Einwohner zweier schwedischen Gemeinden, ergab sich eine OLP-Prävalenz von 1,85% [38]. McCartan und Healy analysierten alle Publikationen über die OLP-Prävalenz in der Bevölkerung unter besonderer Beachtung von Kriterien, wie eine gute Beschreibung des Stichprobenumfanges und eine genaue klinische Diagnose mit histologischer Bestätigung. Aus dieser Literaturanalyse erfüllten nur wenige Publikationen [32, 38-40] die festgelegten Kriterien. Die Ergebnisse der Arbeiten von Axéll und Rundquist wurden von McCartan und Healy nach Alter normiert, um eine OLP-Prävalenz zu berechnen, die auch die Bevölkerung unter dem 15. Lebensjahr erfasste. Nach Alterskorrektur wurde eine OLP-Prävalenz von 1,27% (Männer 0,96% und Frauen 1,57%) ausgerechnet [41].

Atrophisch-erosive OLP-Formen kommen weniger häufiger vor als die sogenannten weissen Formen (retikulärer, plaqueförmiger und papulärer OLP). Die Prävalenz des atrophischen OLP lag beispielweise bei Erwachsenen in der schwedischen Bevölkerung bei 0,56% und die des erosiven OLP bei 0,16% [38].

Während es im europäischen, amerikanischen und asiatischen Raum keine ausgeprägten Prävalenzunterschiede gibt, scheint der orale Lichen Planus in der afrikanischen Bevölkerung seltener vorzukommen [42].

Der Lichen planus ist in der Schweiz nach der fibrösen Hyperplasie die zweithäufigste Mundschleimhautpathologie und somit der häufigste präkanzeröse Zustand im Mundbereich. Im Jahr 2003 wurde, im Rahmen der Schleimhautsprechstunde der Universität Bern, unter 258 Patienten ein oraler Lichen planus bei nahezu 12% der Untersuchten diagnostiziert [43]. In Zürich lag 2008 laut einer sehr umfassenden epidemiologischen Untersuchung von 1070 Patienten der stomatologischen Sprechstunde über einen Zeitraum von drei Jahren, der Anteil sogar bei 19% [44].

Der OLP kommt nach Literaturangaben häufiger bei Frauen vor. Je nach Studie variierten die Angaben zwischen einem Frauenanteil von 66 und 75%.

	n	Frauenanteil
<i>Silverman et al. 1985 [20]</i>	570	67
<i>Potts et al. 1987 [45]</i>	225	71
<i>Chainani-Wu et al. 2001 [14]</i>	229	68
<i>Eisen 2002 [21]</i>	723	75
<i>Carbone et al. 2009 [35]</i>	808	61
<i>Xue et al. 2005 [22]</i>	674	66

**Tab. 3.** OLP-Frauenanteil (abgerundete Prozentwerte) nach verschiedenen Literaturquellen unter Berücksichtigung der Stichprobengrösse (n = Anzahl Patienten).

Übereinstimmend sind auch die Daten bezüglich dem Alter der OLP-Patienten: Menschen im mittleren Alter sind am häufigsten betroffen [46]. OLP-Läsionen im kindlichen Alter sind hingegen eine Seltenheit [47], so dass nur Einzelfallberichte in der Literatur vorliegen [48, 49]. Je nach Studie wurde ein Durchschnittsalter zwischen 52 und 61 Jahren für OLP-Patienten angegeben.

Während bei Frauen die höchste Prävalenzrate in einem Alter zwischen 55 und 64 Jahren zu finden war, lag diese bei Männern um das 65. Lebensjahr [32].

	N	Alter
<i>Silverman et al. 1985 [20]</i>	570	52
<i>Silverman et al. 1991 [31]</i>	214	54
<i>Potts et al. 1987[45]</i>	225	55
<i>Chainani-Wu et al. 2001 [14]</i>	229	54
<i>Carbone et al. 2009 [35]</i>	808	59

**Tab. 4.** OLP-Altersdurchschnitt (in Jahren) nach verschiedenen Literaturquellen unter Berücksichtigung der Stichprobengrösse (n = Anzahl Untersuchten).

Bei Männern mit einem OLP waren auch die problematischeren atrophisch-erosiven Formen seltener [32]. Aus diesem Grund wird eine Unterschätzung der männlichen OLP-Prävalenz vermutet, weil wahrscheinlich viele asymptomatische Formen undiagnostiziert bleiben [14].

### 3.3.3 Differenzialdiagnosen und Histopathologie

Das Vorhandensein symmetrischer beziehungsweise bilateraler, feiner, retikulärer grau-weisslicher Strukturen ist das differentialdiagnostische Hauptkriterium zur klinischen Diagnose eines oralen Lichen planus. Dazu müssen ulzerative, atrophische, bullöse oder plaqueförmige Läsionen von einem netzförmigen Muster innerhalb der Mundhöhle begleitet sein [50]. Bei asymmetrischen und unilateralen Befunden, atypischen Lokalisationen oder untypisch schweren erosiven Krankheitsverläufen muss differentialdiagnostisch an eine lichenoidale Reaktion (OLR), die als Kontaktallergie zum Beispiel gegenüber zahnärztlichen Amalgam- oder Goldrestorationen ihre Ursache hat, an eine intraorale Manifestation eines *graft-versus-host disease* oder an einen Lupus erythematosus gedacht werden [51]. Obwohl das klinische und das histologische Bild von lichenoiden Reaktionen innerhalb der Mundhöhle dem Lichen planus sehr ähnlich sind, gibt es einen fundamentalen Unterschied: während beim OLP die Ätiologie unbekannt ist, sind die Ursachen von OLR-Läsionen bei zahnärztlichen Material- und verschiedenen Arzneimittelhypersensitivitäten zu finden [52]. Arzneimittel die dafür verantwortlich sein können, sind beispielsweise nicht steroidale Entzündungshemmer [45] sowie Inhibitoren des angiotensin-converting enzyme (ACE-Hemmer) [53]. Die zahnärztlichen Materialien Gold, Kunststoff und Amalgam können eine Kontaktallergien auslösen [54].

Durch das typische Muster von netzförmigen, weissen Linien und die auffallende Symmetrie des bilateralen Befundes, bereitet die Diagnose einer retikulären Form des Lichen planus in der Wangenregion keine Schwierigkeiten. Die atrophische Form ist hingegen oftmals auf der Gingiva lokalisiert und von ähnlichen Krankheitsbildern, wie denen eines Pemphigoids oder einer Form der Parodontitis, schwerer auseinander zu halten [33]. Insbesondere bei einer isolierten gingivalen Lokalisation ist der orale Lichen schwer von anderen ähnlichen Krankheiten abzugrenzen und zu diagnostizieren. Während der plaqueförmige Typ leicht mit einer Leukoplakie zu verwechseln ist [55], werden atrophische Läsionen der Gingiva nicht selten als Gingivitiden oder Parodontitiden fehldiagnostiziert. Bei ulzerativen Läsionen der Gingiva müssen neben Parodontopathien zahlreiche Differentialdiagnosen wie desquamative Gingivitis, pemphigoide Erkrankungen und Lupus erythematoses sowie Candidiasis ausgeschlossen werden [7].

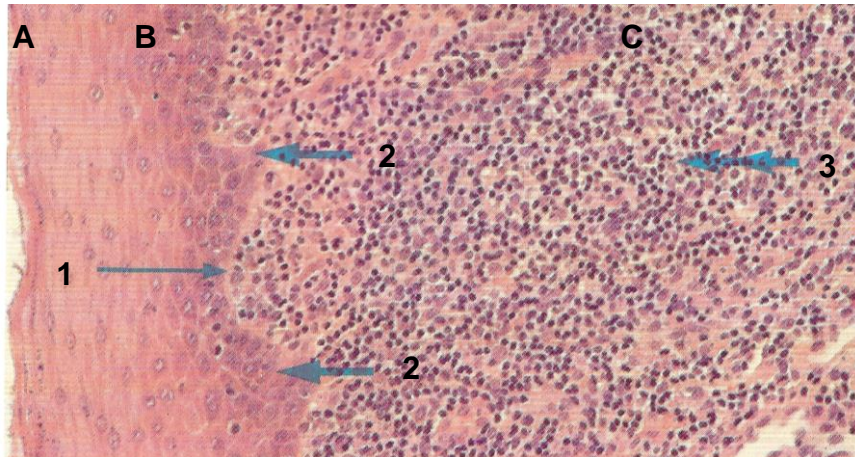
Bezugnehmend auf die OLP-Definition der WHO aus dem Jahre 1978, wurden zur histologischen Diagnosebestätigung eines OLP von van der Meij und van der Waal im Jahre 2003 folgenden Kriterien gefordert:

- Vorhandensein eines subepithelialen bandförmigen zellulären Infiltrates in der Lamina propria, das hauptsächlich aus Lymphozyten besteht.
- Vorhandensein von Zeichen einer vakuoligen Degeneration im *Stratum basale* des Epithels.
- Fehlen von zellulären epithelialen Dysplasien [50].

Diese vorgeschlagenen differentialdiagnostischen, histopathologischen Kriterien sind von besonderer Bedeutung, um falsch positive Diagnosen zu vermeiden, die zu falschen Aussagen zu diesem bereits in vielen Aspekten unklaren Krankheitsbild führen können [22]. Vor allem das Einbeziehen von epithelialen Dysplasien mit lichenoidem Aussehen unter die Diagnose eines OLP, führte in den Statistiken fälschlicherweise zu einer erhöhten malignen Entartungsrate [56].

Weitere histopathologische Merkmale des oralen Lichen planus, die nicht immer anzutreffen sind, sind eine Hyper-oder Parakeratose des *Stratum corneum*, eine Hyperplasie des *Stratum spinosum* und sogenannte *Civatte-bodies* (kernlosen Zellapoptosen) im *Stratum basale* [57]. Das inflammatorische Infiltrat kann in der Dichte sehr unterschiedlich sein. Neben zahlreichen T-Lymphozyten finden sich auch vereinzelte Plasmazellen [57].

Während das entzündliche Infiltrat bei retikulären Formen direkt subepithelial lokalisiert ist und vorwiegend aus zytotoxischen T-Zellen besteht, reicht es bei erosiven Formen bis zu den tiefen Bindegewebsschichten hinein und besteht vor allem aus T-Helferzellen [17, 58, 59].



**Abb. 9.** Histologisches Präparat eines Lichen ruber planus der Mundhöhle (Färbemethode Hämatoxylin und Eosin, Vergrößerung x 190). Links: eine dünne oberflächliche Hornschicht (A), darunter ein Akanthotisches Epithel (B) mit verdicktem *Stratum spinosum* und sägezahnartige Reteleisten (2) und intakter Basalmembran (1). Rechts: das lymphozytäre Infiltrat (3) in der Submukosa (C). Dysplasien liegen nicht vor [60].

Neben einer histologischen Beurteilung findet in der Regel auch eine immunhistochemische Analyse statt. Fibrinogen-Ablagerungen und eine positive Fluoreszenz der Basalmembran wurden dank der Methode der direkten Immunfluoreszenz in über 80% der untersuchten histologischen Präparate sowohl bei OLP-, als auch bei OLR-Läsionen nachgewiesen, wobei die Fluoreszenz in der untersuchten OLP-Gruppe deutlich intensiver als in der OLR-Gruppe war [61].

Da bei erosiven Formen des oralen Lichen planus das Epithel nicht mehr intakt ist, ist es wichtig für eine korrekte histologische Diagnose, dass die Biopsieentnahmestelle am Rand auch die hyperkeratotischen Areale mit einbezieht. Das Einbeziehen dieser peripher gelegenen Areale führte laut einer Studie zu einer Übereinstimmung des histologischen Befundes mit dem klinischen Befund in 96% der Fälle [57].

### 3.3.4 Ätiologie

Die histologisch eindeutige T-Lymphozyten-Ansammlung ist ein klarer Hinweis dafür, dass immunologische Faktoren eine grosse Rolle bei der Entstehung des oralen Lichens spielen. Trotz der jüngsten Erkenntnisse über die Immunpathogenese bleibt die genaue Ätiologie des OLP nach wie vor unbekannt [62].

Wie in diesem Kapitel dargestellt wird, sind in der Literatur diverse ätiologische prädisponierende oder auslösende Faktoren untersucht worden, aber es konnte keine direkte Kausalität nachgewiesen werden. Während in der Literatur unzählige Untersuchungen über die vermutete Korrelation zwischen OLP und HCV-Infektionen vorhanden sind, wurde über interessante Anhaltspunkte wie die Xerostomie nur selten berichtet.

Nach Silverman et al. schien das Alter offensichtlich der einzig eindeutig prädisponierende Faktor zu sein, da ein Krankheitsbeginn vor dem mittleren Alter sehr selten anzutreffen war [20]. Ein Ausbruch des Lichen planus konnte weder mit dem Tabakkonsum noch mit der Präsenz von *Candida albicans* assoziiert werden. Auch zum Diabetes mellitus konnte keine Beziehung festgestellt werden. Der Prozentsatz an diabetischen OLP-Patienten lag mit 5,8% nicht höher als in der Kontrollgruppe [20]. Axéll und Rundquist untersuchten auch die Relation zwischen dem Tabakkonsum und dem Auftreten eines OLP. Es zeigte sich, dass die OLP-Prävalenz in der Rauchergruppe sogar niedriger war, als bei Nichtrauchern. Die einzige Ausnahme bildete die plaqueförmige Form, welche in diesem Zusammenhang keine Unterschiede zeigte [40].

Als Hauptfaktor in der Entstehung des Lichen planus können genetisch vererbte Faktoren nahezu ausgeschlossen werden, da in der Literatur weniger als 100 Fälle eines familiär gehäuften Auftretens des Lichen planus beschrieben worden sind. Eine positive familiäre Anamnese kam nur bei 1,4% der OLP-Patienten vor [31]. Bei einem familiären Lichen planus sind definitionsgemäss mehr als zwei Familienmitglieder von der Krankheit betroffen. Diese Patienten entwickeln die Krankheit im früheren Alter und leiden häufig an persistierenden multiplen kutanen Läsionen [63].

Einen genetischen Anhaltspunkt stellte hingegen folgende Beobachtung dar: OLP-Patienten zeigten zahlreiche Variationen in der Frequenz des humanen Haupthistokompatibilitätskomplexes (MHC, im englischen Sprachraum HLA für *human leukocyte antigen*).

Diese oberflächlichen Zellrezeptoren spielen eine wesentliche Rolle bei der Regulation der Immunabwehr und sind auf der Oberfläche von Lymphozyten stark konzentriert vorhanden. Die genetischen Informationen für die Synthese von MHC sind auf dem Chromosom 6 lokalisiert. Abweichungen dieser MHC-Gene sind mit Multipler Sklerose, Lupus erythematodes und Diabetes mellitus Typ I verbunden und stellen die genetische Grundlage für zahlreiche, vermutlich genetisch bedingte Krankheiten dar. Insbesondere beim erosiven OLP wurde eine gesteigerte Frequenz von HLA nachgewiesen. Trotz dieser interessanten Resultate gibt es, aufgrund der Seltenheit des familiären OLP, keine eindeutige Assoziation zwischen HLA-Polymorphismus und OLP. Wahrscheinlicher ist, dass der OLP eine multifaktorielle Erkrankung ist, deren Beginn und Verlauf von genetischen wie auch umweltbedingten Faktoren abhängig ist [64].

Die T-Zellen-Invasion, die basale keratinozytische Apoptose und die Zerstörung der Basalmembran sind ähnliche Abwehrmechanismen wie sie bei der graft-versus-host Reaktion zu beobachten sind [17]. Eine Assoziation zwischen der Entwicklung von schweren graft-versus-host Krankheiten und dem genetischen Polymorphismus des Tumor-Nekrosis-Faktors- $\alpha$  (TNF- $\alpha$ ), des Interferons- $\gamma$  (IFN- $\gamma$ ) und der Interleukine (IL-10, IL-6) wurde in verschiedenen Studien untersucht [65-67]. Aufgrund dieser Erkenntnisse erforschte die Arbeitsgruppe von Carrozzo [68], ob der genetische Polymorphismus, also das Vorhandensein mutationsbedingter Abweichungen verschiedener inflammatorischen Zytokine, zu einer erhöhten Anfälligkeit gegenüber OLP prädisponieren kann. Die Resultate der Untersuchung waren beeindruckend. Die Frequenz eines bestimmten IFN- $\gamma$ -Genotyps war beim OLP viel höher als in der Kontrollgruppe ( $p=0,002$ ), dazu war ein bestimmter TNF- $\alpha$ -Genotyp im Falle einer Hautbeteiligung häufiger anzutreffen als bei alleiniger intraoralen Manifestation. Aufgrund dieser Resultate entstand die Hypothese, dass der genetische Polymorphismus der oben genannten Zytokine eine Rolle bei der Empfänglichkeit dieser Krankheit spielen könnte. IFN- $\gamma$ -Polymorphismus könnte für die Entwicklung oraler Läsionen und TNF- $\alpha$  Polymorphismus für eine zusätzliche Hautbeteiligung prädisponieren [68].

Bei der Anamnese wurde beobachtet, dass bei OLP-Patienten eine Reihe von Faktoren, wie Stress, bestimmte Lebensmittel, zahnärztliche Interventionen, mangelnde Mundhygiene und systemische Erkrankungen zu einer Exacerbation der Erkrankung führen können [21].



OLP-Patienten berichteten häufig von vermuteten Allergien, wie Überempfindlichkeiten auf Pollen, Arznei- und Lebensmitteln sowie auf zahlreiche Materialien wie Latex, Nickel und Amalgam [14]. Solche anamnestischen Angaben wurden bei 42% der Patienten eruiert, konnten aber selten als echte Allergien diagnostiziert werden [14].

In der von Andreassen publizierte Studie machten 48% der Patienten anamnestisch Angaben über Stress oder psychische Störungen und nahmen entsprechende Psychopharmaka. Bei 16% der Patienten traten die Läsionen während psychisch belastender Ereignisse wie beispielsweise Verwandtentodes, Eheproblemen oder Jobverlust auf [19]. Eine weitere interessante, leider wenig untersuchte Assoziation ist die zwischen dem OLP und der Xerostomie. Die Befragung von 77 OLP-Patienten mit Hilfe von Anamnesebögen ergab, im Vergleich zur Kontrollgruppe, einen statistisch hoch signifikant höheren Xerostomie-Index. Eine Korrelation zwischen den OLP-Symptomen und dem Schweregrad der Xerostomie konnte ebenfalls nachgewiesen werden [69].

Ein Zusammenhang zwischen nichtsteroidalen Entzündungshemmern und dem erosiven Lichen planus wurde bereits von Potts et al. [45] 1987 beschrieben. Der Entzug dieser Medikamente bewirkte eine Verbesserung und sogar die Abheilung der Erosionen. Aufgrund dieser Beobachtungen wurde die Hypothese aufgestellt, dass nichtsteroidale Antiphlogistika Erosionen bei einem bestehenden Lichen planus bewirken können [45], obwohl in diesem Zusammenhang auch an eine lichenoide Läsion als Manifestation einer Medikamenten-Überempfindlichkeit gegenüber nichtsteroidalen Antirheumatika gedacht werden sollte [70].

Wie schon erwähnt sind Plaque, Zahnstein und Parodontitis bei Patienten mit schweren atrophisch-erosiven Läsionen, durch die akuten Symptome und die daraus folgende verminderte Mundhygienefähigkeit häufiger [27]. Eine optimale Plaquekontrolle bei atrophisch-erosivem gingivalen Lichen planus führt zu einer Linderung der Symptome, jedoch nicht zur vollständigen Heilung [71]. Deswegen ist Plaque nicht nur als Folge, sondern auch als ein zusätzlich reizender Faktor atrophisch-erosiver OLP-Läsionen anzusehen.

Erosive Läsionen scheinen eher mit systemischen Komponenten wie chronischen Lebererkrankungen assoziiert zu sein [34].

Eine Studie aus Spanien verglich HCV-positive und HCV-negative OLP-Patienten untereinander und fand, dass HCV-positive OLP-Patienten zahlreichere und ausgedehntere Läsionen, insbesondere im Bereich der Gingiva, im Vergleich zu HCV-negativen OLP-Patienten, zeigten [72]. Während manche Autoren in Italien, Spanien und Nigeria eine höhere Morbidität für Leberzirrhose und chronisch aktive Hepatitis beim kutanen Lichen planus fanden [42, 73, 74], konnten andere Autoren für die orale Form des LP keine entsprechende Assoziation finden [75, 76]. In Südeuropa, Japan und den USA scheint die Assoziation zwischen OLP und HCV häufiger als in Nordeuropa zu sein: in einer breit angelegten retrospektiven Studie wurde eine HCV-Infektion bei nahezu 17% der OLP-Patienten nachgewiesen [35, 77]. Andererseits gibt es zahlreiche Studien in Brasilien, Serbien und England, die diese Assoziation nicht bestätigen konnten [78-80]. Cunha et al. errechneten eine OLP-Prävalenz bei 134 HCV-Patienten von 1,5%, die nicht signifikant unterschiedlich zu den 1,1% in der Kontrollgruppe war [78]. Eine britische Studie fand, dass keiner der 55 untersuchten OLP-Patienten HCV-positiv war sowie keine HCV-Antikörper vorhanden waren [79]. Die in Serbien durchgeführte Studie mit einer kleineren Probandenanzahl kam zu den gleichen Ergebnissen wie die britische Studie von Ingafou et al. [80].

Diese geographischen Unterschiede konnten auf den genetischen Polymorphismus des HLA-DR6-Allels zurückgeführt werden, dessen Frequenz beispielweise sowohl bei italienischen als auch bei britischen HCV-negativen OLP-Patienten deutlich niedriger ist. Dieser genetische Polymorphismus ist in der Immunpathogenese des Lichen planus und der Hepatitis involviert und wurde bei HCV-positiven OLP-Patienten häufiger nachgewiesen als bei HCV-negativen OLP-Patienten [81]. Die genetische Expression des HLA-DR6-Allels führt möglicherweise zu einer besseren Antigenpräsentation mit nachfolgender kräftiger T-Zell-vermittelter Immunantwort [82].

Die Ergebnisse verschiedener Studien zur möglichen Assoziation zwischen OLP und einer HCV-Infektion waren innerhalb ähnlicher Bevölkerungsgruppen ebenfalls widersprüchlich. In Brasilien fanden Figuereido et al. [83] im Gegensatz zu Cunha et al. [78] eine deutliche Assoziation zwischen OLP und HCV. Die retikuläre Form war bei HCV-positiven Patienten die häufigste [83].

Zwischen *hepatotropic transfusion transmitted Virus* und dem OLP wurde sowohl bei italienischen als auch bei englischen Patienten keine statistisch signifikante Korrelation gefunden [84]. Die Tatsache, dass bei HCV-positiven OLP-Patienten, die gleichzeitig auch HIV-positiv waren, keine Lichen planus-Läsionen gefunden wurden, konnte durch die HIV bedingte Verringerung der Anzahl der CD4-Helferzellen, das Hauptmerkmal des immunpathologischen Prozesses des Lichens planus, erklärt werden [85].

### 3.3.5 Immunpathogenese

Der orale Lichen planus ist durch eine chronische Entzündung gekennzeichnet, die das mehrschichtige orale Plattenepithel und die darunter liegende Submukosa betrifft [86]. Eine durch T-Helferzellen induzierte erhöhte Ausschüttung von Zytokinen scheint eine zentrale Rolle in der Pathogenese dieser Autoimmunkrankheit zu spielen [12, 52]. Diese Immunantwort führt zu einer Ansammlung von T-Lymphozyten und zur Schädigung der Epithelzellen. Verschiedene Faktoren wie mechanische Traumen, virale Infekte, systemisch verabreichte Arzneimittel, aber auch Kontaktallergien, könnten eine solche T-Zell vermittelte Reaktion hervorrufen und weiterhin unterstützen [62]. Noch nicht identifizierte Antigene werden von den Keratinozyten präsentiert und lösen durch Aktivierung der Langerhanszellen eine Kaskade von selbstunterhaltenden immunologischen Reaktionen aus. Die Langerhanszellen aktivieren die CD4+-Lymphozyten, die durch verschiedene Adhäsionsmoleküle (ICAM-1, LFA-1) die Epithelzerstörung induzieren. In einer zweiten Phase soll die Produktion von Zytokinen und weiteren Adhäsionsmolekülen (VCAM-1 und ICAM-1) durch Aktivierung der CD8+-Lymphozyten zur Chronifizierung der Krankheit beitragen [87]. In der ersten Phase werden die T-Lymphozyten von interzellulären Adhäsionsmolekülen zum oralen Epithel herangezogen und beginnen vermehrt extrazelluläre Matrixproteine wie Kollagen Typ IV und VII, Laminin und Integrin zu produzieren [88]. In diesem Signalprozess dürften die auf der Lymphozytenoberfläche liegenden Chemokinrezeptoren CXCR3 und CCR5 involviert sein [89]. Die von den Keratinozyten produzierten Zytokine und Interleukine (TNF- $\alpha$ , IL-8, IL-10 und IL-12) wirken chemotaktisch auf weitere Lymphozyten, was ein Signal für die Produktion von Protein p53 und verschiedene Matrixmetalloproteinasen darstellt.

Die Proteinasen und das Protein p53 führen zur Apoptose der Epithelzellen und folgender Degeneration des *Stratum basale* [90]. Insbesondere sei eine Überexpression des Apoptose-regulierenden Proteins p53 in allen OLP-Läsionen anzutreffen. Weitere regulierende Proteine dürften die Apoptose-Mechanismen beeinflussen [91]. In Folge einer erhöhten Degeneration der Basalzellen nach lymphozytärem Insult wurde auch eine erhöhte Expression des Proteins p21 nachgewiesen, welches den Zellzyklus arretiert, um DNS-Reparaturprozesse zu ermöglichen [92].

Die meisten T Lymphozyten bestehen intraepithelial aus CD8+-zytotoxischen-T-Zellen und subepithelial aus CD4+-T-Helferzellen. Die letztgenannten produzieren Zytokine wie Interferon- $\gamma$  und TNF- $\alpha$  [93, 94]. TNF- $\alpha$  ist das am meisten involvierte Zytokin in der Immunpathogenese des OLP und spielt eine wichtige Rolle in der Rekrutierung von weiteren Lymphozyten [95, 96].

Die Aktivierung des Nuklearfaktors-Kappa-B (NF- $\kappa$ B) innerhalb des Nukleus der Keratinozyten scheint ebenfalls einen wichtigen Bestandteil des Immunprozesses beim Lichen planus darzustellen. Der NF- $\kappa$ B ist ein Transkriptionsfaktor zur Genkodierung proinflammatorischer Mediatoren, der eine Schlüsselrolle bei zahlreichen chronischen Erkrankungen wie Asthma, ulzerativer Kolitis, rheumatoider Arthritis, Psoriasis und Multipler Sklerose spielt [97]. Eine besonders hohe Aktivität dieses Nuklearfaktors wurde mittels immunhistochemisches Verfahrens in den Keratinozyten und Lymphozyten von OLP-Läsionen nachgewiesen. Diese erhöhte Aktivität zeigte eine Korrelation mit der Anzahl rekrutierter zytotoxischer-T-Lymphozyten, die zur Einleitung neuer Apoptose-Mechanismen Tia-1- und Perforin-Rezeptoren auf ihrer Zellwand besitzen [98].

### 3.3.6 Therapie

Aufgrund mangelnder Kenntnisse über die Auslöser des in den letzten Jahren reichlich untersuchten immunologischen Prozesses, besteht die Therapie des OLP hauptsächlich in der Linderung der Symptome. Eine kausale Therapie ist bis zum heutigen Zeitpunkt leider noch nicht möglich. Das rechtzeitige Erkennen einer möglichen malignen Entartung durch regelmässige Kontrollen auch von asymptomatischen OLP-Formen ist ein wichtiger Bestandteil der Betreuung von OLP-Patienten [99]. Eine gründliche Medikamentenanamnese und die Eliminierung aller möglichen irritativen Faktoren wie scharfe Füllungsrän der und raue Oberflächen von schlecht unterfütterten Prothesen, bilden die ersten Therapiemassnahmen beim Verdacht einer OLP-Läsion [86].

Zur medikamentösen OLP-Therapie symptomatischer Formen findet vor allem die topische aber auch die systemische Anwendung von Kortikosteroiden, Calcineurin-Inhibitoren und Retinoiden in der Literatur die grösste Resonanz [100].

Zudem gibt es Medikamente wie Sulodexide die sich aufgrund ihrer Unwirtschaftlichkeit und fehlender kontrollierter Doppelblindstudien nicht etablieren konnten. Sulodexid, bestehend aus 80% Heparin und 20% Dermatansulfat, schützt das Endothel und fördert die Reparatur von geschädigten Zellen durch die Beeinflussung der Aktivität von Plasmin und anderen Zytokinen. Die systemische Anwendung von Sulodexid soll zu einer ähnlichen, doch schnelleren Heilung der OLP-Läsionen führen als die Behandlung mit Cyclosporin, ist jedoch noch teurer als das bereits kostspielige Cyclosporin [101].

Für die medikamentöse Therapie des OLP ist es bis heute nicht möglich, mit den Kriterien der evidenzbasierten Medizin, trotz Analyse von 28 randomisierten Kontrolluntersuchungen (*randomized controlled trials, RCT*) eine klinische Evidenz für ein Medikament herauszufinden [102]. Schmerz stellt die Hauptindikation zur medikamentösen Therapie dar und obwohl Kortikosteroide als Goldstandard angesehen werden, gibt es in der Literatur keine RCTs, die diese Therapie gegenüber Placebo-Präparaten verglichen haben [102]. Im Folgenden soll genauer betrachtet werden, zu welchen mehr oder weniger evidenzbasierten Erkenntnissen die Literatur hinsichtlich der OLP-Therapie bis heute gekommen ist.

### **3.3.6.1 Kortison**

Glukokortikoide sind in der Medizin als Antiallergika, Immunsuppressiva oder Antiphlogistika ausgezeichnet wirksam. Sie bewirken eine Unterdrückung sämtlicher Entzündungsphasen einer Abwehrreaktion, durch die Hemmung des Enzyms Phospholipase A2 [103]. Das Hauptglukokortikoid Kortisol wird in der Nebennierenrinde aus Progesteron synthetisiert und stellt in unserem Körper eine Zwischenstufe zum Aldosteron dar. Die Produktion wird durch das hypophysäre adrenokortikotrope Hormon (ACTH) stimuliert. Glukokortikoide fördern die Glukoneogenese und steigern den Fett- und Proteinabbau [104]. Die antiinflammatorische und immunsuppressive Wirkung von Kortikosteroiden wird in der Oralmedizin bei akuten Phasen von Aphten, Lichen planus und Pemphigoid verwendet, ist jedoch beim Vorliegen eines viralen Infektes, einer systemischen Pilzerkrankung, Glaukomen, Tuberkulose und AIDS kontraindiziert. Bei Hypertonie und Diabetes mellitus ist während einer systemischen Kortisontherapie eine medizinische Überwachung notwendig [105].

Bei langfristiger systemischer Anwendung von Glukokortikoiden drohen systemische Nebenwirkungen wie eine gesteigerte Infektionsneigung, Wundheilungsstörungen, Adipositas bei gleichzeitiger Atrophie der Extremitätenmuskulatur, Osteoporose, Hautatrophie und bei Kindern eine Wachstumsbehinderung, die durch einen vermehrten Proteinabbau verursacht wird.

Durch die leichte mineralokortikoide Wirkung von Kortisol resultiert eine Neigung zu Ödemen, Hypertonie und Hypokaliämie. Eine übermäßig hohe Kortisol-Konzentration über mehrere Wochen führt durch eine negative Rückkopplung in der Hypophyse zu einer NNR-Atrophie, so dass ein ausschleichender Therapieausstieg zu gewährleisten ist [103].

Bei der medikamentösen kortikosteroidalen Therapie sind grundsätzlich folgende Empfehlungen zu beachten:

- Die Verwendung von Kortisol-Derivaten mit geringer (Prednisolon) oder fehlender mineralokortikoider Wirksamkeit (Triamcinolon, Dexamethason) sollte bevorzugt werden, um Nebenwirkungen wie Hypertonie oder Wasserretention zu vermeiden.

- Bei Möglichkeit einer topischen Applikation, soll diese der systemischen Gabe vorgezogen werden, um die Wahrscheinlichkeit systemischer Nebenwirkungen deutlich zu verringern. Das Auftreten lokaler Nebenwirkungen, wie beispielsweise eine Hautatrophie und eine Besiedelung der Schleimhäute mit *Candida albicans* ist dabei zu beachten.
- Bei einer systemischen Daueranwendung sollte eine ausreichende und möglichst niedrige Dosis verabreicht werden.
- Eine systemische glukokortikoidale Therapie wird immer ausschleichend durch eine schrittweise Reduzierung der Dosis beendet.
- Eine kurzfristige Verwendung ist auch bei hoher Dosierung als praktisch nebenwirkungsfrei zu bewerten [103].

Bei der Behandlung vesikulo–erosiver oraler Erkrankungen mit systemisch verabreichtem Prednison gibt es Berichte über systemische Nebenwirkungen, wie eine Neigung zur Ödembildung und gastrointestinalen Beschwerden bei nahezu 60% der Patienten [106].

Selbst eine systemische Therapie mit einem niedrig dosierten und schwachen Kortisonpräparat im Sinne einer *oral-mini-pulse*-Therapie führte bei mehr als der Hälfte der Patienten zu leichten bis milden systemischen Nebenwirkungen im Vergleich zur Gruppe, die mit einem topisch applizierten stärkeren Triamcinolon behandelt wurde. Zu vermerken ist, dass selber in der Gruppe mit topischer Applikation, lokale oder systemische Nebenwirkungen bei einem Viertel der Patienten zu verzeichnen waren [107]. Obwohl die lokale Therapie seltener systemische Nebenwirkungen verursacht, sind häufige stomatologische Kontrollen notwendig, um lokale Nebenwirkungen wie eine Infektion durch *Candida albicans* rechtzeitig zu entdecken und zu therapieren [14]. Auf weitere lokale Nebenwirkungen, wie beispielsweise eine Verdünnung des oralen Epithels wird in der Literatur über den Lichen planus jedoch nicht weiter eingegangen.

Zur Therapie intraoraler OLP-Läsionen stellt sich die Frage, ob trotz der intraoral ungünstigen Bedingungen eine lokale Behandlung die gleiche Wirkung wie eine systemische Therapie erzielen kann. Diese Frage wurde von der Arbeitsgruppe von Carbone et al. [108] ausreichend beantwortet: die lokale Anwendung sei gegenüber der systemischen Therapie aufgrund der gleich guten Resultate und geringeren Nebenwirkungen klar zu bevorzugen [108].

Eine erste systemische Behandlungsphase, von einer zweiten lokalen Behandlungsphase gefolgt, brachte keine Vorteile gegenüber einer alleinigen topischen Kortisontherapie [108]. Die Therapie mit Clobetasol-Salbe (0,05%) war nicht nur kurzfristig, sondern auch nach sechs Monaten ebenso erfolgreich, wie die systemische Prednisontherapie in der üblichen täglichen Dosierung von 1 mg/kg Körpergewicht. Der einzige Unterschied bestand im Auftreten milder systemischer Nebenwirkungen wie einem gesteigerten Blutdruck und Wasserretention bei einem Drittel der Patienten der Prednison-Gruppe. Nur eine diffuse Hautbeteiligung mit gleichzeitig rezidivierenden schweren oralen Läsionen wurde als Indikation für eine hoch dosierte systemische Kortisontherapie von 2 mg/kg/Tag angesehen. Selbst bei stark rezidivierenden oralen Läsionen ohne Hautbeteiligung werden immer mehr neue lokale Immunsuppressiva wie Tacrolimus gegenüber der systemischen Prednisontherapie eingesetzt [108]. Unabhängig von der intraoralen Lokalisation wird heutzutage die Verwendung eines starken topischen Kortisonpräparates als Goldstandard zur Therapie des symptomatischen OLP empfohlen [109], obwohl mit einer kompletten Remission dieser rezidivierenden Krankheit nicht zu rechnen ist [99].

Bei der lokalen Therapie ist die erzielte klinische Verbesserung weniger von der Dosis, sondern mehr von der Stärke des Kortisonpräparates abhängig [23].

In einer klinisch randomisierten Kontrollstudie unter topischer Clobetasol-Applikation wurde bewiesen, dass eine höhere Konzentration (0,05%) innerhalb der ersten acht Wochen nicht zu besseren klinischen Ergebnissen im Vergleich zu einer niedrigeren Konzentration (0,025%) führte [110].

Betamethasondipropionat zählt zu den stark wirksamen synthetischen Kortikosteroiden und besitzt eine 25-fach stärkere Wirkung als das in der Nebennierenrinde produzierte Steroidhormon Hydrocortison [103]. Mehrere kontrollierte Studien belegen die sehr gute Wirksamkeit von Betamethason in der Behandlung von OLP-Läsionen. Insbesondere zur Behandlung schwerer erosiver Formen wird es schon seit geraumer Zeit erfolgreich angewendet [4, 111, 112].

McGrath et al. verwendeten Betamethason als Spülung (0,5 mg Tabletten in 10 ml Wasser aufgelöst) mit der Empfehlung drei Minuten lang, vier Mal am Tag für sechs Wochen damit zu spülen. Dies führte zu einer Besserung der klinischen OLP-Zeichen bei der Hälfte der Patienten und zu einer signifikanten Verbesserung zweier Indizes zur Messung der Lebensqualität [113].



Fluocinonid ist ein neueres, topisch angewandtes Glukokortikoid, welches wie Betamethason zur dritten Stärkeklasse gehört. Bei der intraoralen Verwendung dieses Medikamentes (Lidex<sup>®</sup>, bei *swissmedic* nicht registriert) kommt es zu einer drastischen Senkung der TNF- $\alpha$ -Expression, sowohl im Entzündungsinfiltrat als auch in den Keratinozyten [114]. Klinisch ist in einer *follow-up*-Studie die Wirkung von Fluocinonid Orabase untersucht worden: mit Fluocinonid und teilweise einer kurzen systemischen Prednisontherapie konnte man eine komplette Remission bei fast 30% und eine partielle Remission bei über 60% der Patienten beobachten. Trotz einer durchschnittlichen Beobachtungszeit von über fünf Jahren fehlten in dieser retrospektiven Studie genaue Angaben über die Langzeitstabilität dieser Behandlungsergebnisse [20]. Für Fluocinonid, als bioadhäsives Gel (Topsyn<sup>®</sup>: 0,025% Fluocinonid in 4% Hydroxyethylcellulose), wurde bei längeren Therapiezeiten eine dreimal tägliche Applizierung in den ersten zwei Monaten, gefolgt von einer zweimal täglichen Applikation für weitere zwei Monate und anschliessend eine einmalige Dosierung am Tag für die letzten zwei Monate empfohlen [115].

Momethasonfuroat wird in der Dermatologie für die Behandlung der Psoriasis und anderer hyperkeratotischen Hauterkrankungen zur Linderung von Pruritus angewendet. Oral wird es zum Beispiel in 0,1%iger-Mikroemulsion als Spüllösung angewendet.

Einer Studie von Aguirre et al. [116] zufolge erzielte eine dreimalige Anwendung am Tag über einen Monat einen statistisch signifikanten Rückgang der Symptome, der Erythemgrösse und der ulzerierten Schleimhautbereiche. Bereits nach zwei Wochen Anwendung waren die Schmerzen und die Ulzerationen stark rückläufig und nach zwei weiteren Behandlungswochen kam es zu einer zusätzlichen Verkleinerung der erythematösen Areale. Bei der Momethason-Behandlung als Spüllösung wurde bei etwa einem Zehntel der Patienten als Nebenwirkung eine Candidiasis festgestellt, die mit Antimykotika behandelt wurde [116].

Das stärkste Kortikosteroid ist Clobetasolpropionat (Stärkeklasse IV), ein Derivat von Betamethasondipropionat. Die Anwendung eines Clobetasol-Gels (0,025%) bei atrophisch-erosiven OLP-Läsionen zwei Mal am Tag für zwei Monate im Rahmen einer kontrollierten prospektiven Studie, welche von Conrotto et al. 2006 publiziert wurde [117], führte sogar bei 95% der Patienten zu einer Symptomverbesserung und bei 47% zur vollständigen Remission.

Obwohl für Clobetasol kurzfristig von vielversprechenden Ergebnissen gesprochen werden kann, waren die Langzeitergebnisse dieser Studie bereits bei der Kontrolle nach zwei Monaten ernüchternd: nur bei einem Drittel der mit Clobetasol erfolgreich behandelten Patienten blieben die Ergebnisse stabil [117]. Ein weiterer Nachteil der Clobetasol-Therapie stellten die zahlreichen systemischen Nebenwirkungen dar, die bei 31% der Patienten in der Clobetasol-Gruppe der Studie von Conrotto et al. auftraten [117]. Eine kontrollierte prospektive Studie stellte Clobetasol auch als besonders wirksam gegenüber symptomatischen OLP-Läsionen dar: bei über drei Viertel der Patienten konnte kurzfristig und bei 65% der untersuchten Patienten langfristig eine deutliche Besserung der Symptomatik verzeichnet werden. Aufgrund der sehr starken Wirkung von Clobetasol, wird eine prophylaktisch begleitende antimykotische Therapie mit Miconazole gegen eine oropharyngeale Candidiasis empfohlen [118]. Interessanterweise ist es nicht möglich, mit einer höheren Clobetasol Konzentration von 0,05% bessere Resultate als mit der niedrigeren Konzentration von 0,025% zu erzielen [110].

Noch bessere Resultate wurden mit Hilfe einer Schiene als Träger für ein 0,05%-iges Clobetasol-Gel erzielt; ein Prozedere welches sich nur bei gingivalem OLP anbietet. Auf diese Art ist eine örtlich ungestörte und längere Medikamentenwirkung zu erzielen.

In der Studie von Gonzalez-Moles et al. führte eine Clobetasol-Anwendung mittels Schiene für fünf Minuten (Orabase mit Nystatin zugemischt) drei Mal am Tag beim erosiven gingivalen OLP nach zwei Wochen zu einer Remission der Schmerzen und der Ulzerationen bei mehr als der Hälfte der behandelten Patienten. In der gleichen Studie wurde, selbst bei einer vollständigen Remission der Ulzerationen und der Symptome, die Therapie mit einer fünfminütigen Applikation alle zwei Tage fortgesetzt. Dieses Verfahren führte nach zwei Jahren bei schweren erosiven gingivalen OLP-Läsionen zu einer kompletten Remission der Schmerzen, der Ulzerationen und der atrophischen Areale bei allen untersuchten Patienten [119]. Diese langandauernde Clobetasol-Therapie über zwei Jahre führte erstaunlicherweise zu keinen systemischen oder lokalen Nebenwirkungen [119].

### **3.3.6.2 Calcineurin-Inhibitoren**

Zu den Calcineurin-Inhibitoren, die therapeutisch bei symptomatischen OLP-Läsionen eingesetzt werden, gehören neben Cyclosporin auch neuere Medikamente, wie Tacrolimus und Pimecrolimus [120]. Da in Zusammenhang mit der systemischen Verabreichung dieser zwei Medikamente ein gehäuftes Auftreten von Lymphomen beobachtet wurde (Warnhinweis von der U.S. food and drug administration), empfiehlt das schweizerische Heilmittelinstitut swissmedic die Verwendung von Tacrolimus und Pimecrolimus nur als Reservemedikamente, falls die klassische kortikoidale Therapie nicht zu einer Besserung führt [121].

Trotz deutlich höheren Kosten war es nicht möglich für lokal appliziertes Cyclosporin eine Überlegenheit gegenüber topischen [117, 122] und systemischen Kortikoiden [122] nachzuweisen.

Tacrolimus wurde anhand kontrolliert-randomisierter Doppelblindstudien mit dem gebräuchlichen Clobetasol mit unterschiedlichen Resultaten verglichen. Bei einer Probandenanzahl von 16 Patienten pro Gruppe und einer Behandlungszeit von vier Wochen war ein signifikanter Unterschied bezüglich der Linderung von Schmerzen und Schleimhautbrennen zugunsten von Tacrolimus zu verzeichnen [123].

Eine ähnlich aufgebaute Studie mit 30 Probanden konnte hingegen nach einer Therapiedauer über einen Zeitraum von sechs Wochen zwischen Tacrolimus (0,1%) und Clobetasol (0,05%), hinsichtlich des Verlaufes der Schmerzintensität und der Läsionsausdehnung, keine signifikanten Unterschiede feststellen [124].

Weitere Publikationen über die OLP-Behandlung mit Tacrolimus stellten Fallpräsentationen dar, die einen raschen Therapieerfolg rezidivierender OLP-Läsionen vermuten lassen [125], aber auch auf mögliche Nebenwirkungen hinweisen. Zum Beispiel wird von einem über Jahren hinweg therapieresistenten erosiven OLP der Lippe berichtet, der innerhalb von zwei Wochen mit Hilfe einer Tacrolimus-Salbe erfolgreich behandelt wurde und auch ein Jahr später symptomfrei blieb [126]. Obwohl bereits nach einer zweiwöchigen Tacrolimus-Behandlung eine deutliche Schmerzlinderung eintrat, waren milde Nebenwirkungen, wie Kopfschmerzen und lokales Brennen bei der Applikation relativ häufig [127]. Geringe Konzentrationen von Tacrolimus sind bei lokaler Anwendung auch im Blut messbar und es gab Berichte über Misserfolge und Rezidive bei deren Anwendung [128].

### 3.3.6.3 Weitere medikamentöse Therapien

Die zur Behandlung therapieresistenter OLP-Läsionen zur Verfügung stehenden Calcineurin-Inhibitoren sind nicht nur kostspielig, sondern stehen unter Verdacht, die Entstehung von Lymphomen und Karzinomen zu begünstigen [129]. Auch aus diesem Grund wird in der aktuellen Literatur nach weiteren Therapieoptionen zur OLP-Behandlung gesucht. Ein Beispiel dafür ist eine erschienene randomisiert-kontrollierte Studie über die Möglichkeit, OLP mit einer Thalidomid-Salbe zu behandeln. Dabei ist auf eine mögliche Schwangerschaft der zu behandelnden Patientin aufgrund der bekannten schweren Thalidomid-Embryopathien zu achten [130]. Thalidomid bewirkt eine Senkung der TNF- $\alpha$ -Expression [131]. Die lokale Applikation (1% Salbe, drei Mal am Tag) führte nach dreiwöchiger Therapie und bei dreimonatiger Nachkontrolle zu ähnlichen Ergebnissen wie die übliche lokale Therapie mit einer glukokortikoidhaltigen Salbe [130].

Weitere Therapieansätze versuchen in den immunpathologischen Mechanismen des OLP einzugreifen, wie die intraläsionale Injektion eines Extraktes des Bazillus *Calmette-Guerin* mit verschiedenen Immunmodulatoren, Polysacchariden und Nukleinsäuren (BCG-PSA), die eine Regulierung der T-Helferzellen bewirken und vergleichbar gute Resultate wie Tacrolimus bei therapieresistenten OLP-Läsionen zeigten [132].

Retinoide führen im Allgemeinen zu einer Reduktion der Keratinisierung von OLP-Läsionen, werden aber aufgrund der unbefriedigenden Langzeitergebnisse, der systemischen Nebenwirkungen und der teratogenen Wirkung heute nur in Ausnahmefällen als Unterstützungstherapie empfohlen [99, 133].

Antimykotika werden von mehreren Autoren unterstützend zur Kontrolle der Nebenwirkungen einer topischen glukokortikoidalen Therapie empfohlen, die das Wachstum von *Candida albicans*-Spezies durch die lokale Immunsuppression und die erhöhte Glukose-Freisetzung fördert. Es empfiehlt sich, OLP-Läsionen auf eine orale Besiedlung mit *Candida* hin zu überprüfen und zu behandeln, da diese zu einer Verschlechterung des OLP führen kann [20, 31]. Die alleinige Gabe von Miconazol-Gel und Chlorhexidin-Spülung (0,12%) für sechs Monate führte in der Behandlung des atrophisch-erosiven OLP zwar zu keiner Verbesserung, ist aber eine sichere Prophylaxe gegen oropharyngeale Candidiasis bei gleichzeitiger Anwendung von sehr starken topischen Kortikosteroiden, wie Clobetasol oder Fluocinonid [118].

Bei der Verwendung einer Trägerschiene zur Applikation einer sehr potenten topischen Kortikosteroidsalbe wurde die gleichzeitige prophylaktische Gabe von Nystatin in der Salbe empfohlen, um eine Candidainfektion zu vermeiden [119].

Erstaunlich gute kurzfristige Resultate bei der Behandlung erosiver OLP-Formen wurden nach der Applikation eines Aloe-Vera-Gels für acht Wochen gegenüber Placebo gesehen: bei über 30% der Probanden fand sich eine komplette Remission und bei weiteren 60% eine Reduktion der Schmerzen um die Hälfte oder mehr. Aloe-Vera stellte in dieser Studie eine ernsthafte nebenwirkungsfreie Alternative zur Bekämpfung der Schmerzen dar [134] und konnte in einer anderen Studie zur Verbesserung der Lebensqualität von OLP-Patienten führen [135].

Die Extrakorporale Photopherese (ECP) ist eine immer häufiger angewendete, nebenwirkungsarme Therapiealternative zur Behandlung von *graft-versus-host*-Erkrankungen. Die Leukozyten werden aus dem gewonnenen Patientenblut extrakorporal durch eine Zentrifuge zuerst isoliert und dann mit einer photosensibilisierenden Substanz (Methoxypsoralen) versetzt und schlussendlich mit UVA-Licht bestrahlt. Zum Behandlungsabschluss werden die behandelten Leukozyten intravenös zurückdiffundiert. Die Behandlungsdauer eines Zyklus beträgt ein bis zwei Tage und wird ein bis zwei Mal pro Monat wiederholt.

Wegen der histologischen und immunologischen Ähnlichkeiten von OLP zur *graft-versus-host*-Erkrankung wurde diese Therapieoption bei vier Patienten mit rezidivierendem erosivem OLP angewandt, teilweise zusätzlich mit Clobetasol-Spülungen. Nach sieben bis zehn Zyklen traten vielversprechende Ergebnisse und keine Nebenwirkungen auf. Nachteile dieser Therapie waren die Dauer von bis zu zwanzig nötigen Zyklen und die hohen Kosten, welche aber bei schweren rezidivierenden erosiven Läsionen gerechtfertigt sein könnten [136].

#### **3.3.6.4 Nicht-medikamentöse Therapieansätze**

Die Behebung exogener Reize wie beispielweise scharfer Füllungs- oder Prothesenränder führt meist zu einer Beruhigung des klinischen Bildes [19].

Einen weiteren Therapieansatz stellt die Anwendung des CO<sub>2</sub>-Lasers dar. Obwohl mit CO<sub>2</sub>-Laser behandelte OLP-Läsionen eine hohe Rezidivneigung aufweisen [137], stellen sich diese Rezidivläsionen in der Regel kleiner, diffuser und weniger schmerzhaft dar. Die Überlegung, dass gerade die Manipulation des OLP durch exogene Irritationen einen isomorphen Reizeffekt auslösen und zu neuen Läsionen führen könnte, soll aber laut Bornstein et al. abgewogen werden [138]. Buser et al. schlug die Entfernung mit dem Skalpell oder dem CO<sub>2</sub>-Laser bei OLP-Läsionen vor, deren Ausdehnung klar begrenzt war und deren histopathologischen Untersuchung Epitheldysplasien bis hin zum *Carcinoma in situ* aufwiesen [26].

#### **3.3.7 Prognose und maligne Transformation**

Retikuläre OLP-Formen haben eine deutlich bessere Heilungstendenz als atrophisch-erosive Formen: während eine spontane Remission retikulärer Formen in bis zu 41% der Fälle zu beobachten ist, tritt eine spontane Abheilung atrophischer Formen deutlich seltener auf (7-12%). Eine Spontanremission erosiver OLP-Läsionen kann in der Regel ausgeschlossen werden [19, 33]. Unabhängig von der Form beträgt die durchschnittliche spontane Remissionsrate für den OLP 2,5 - 17% [20, 30].

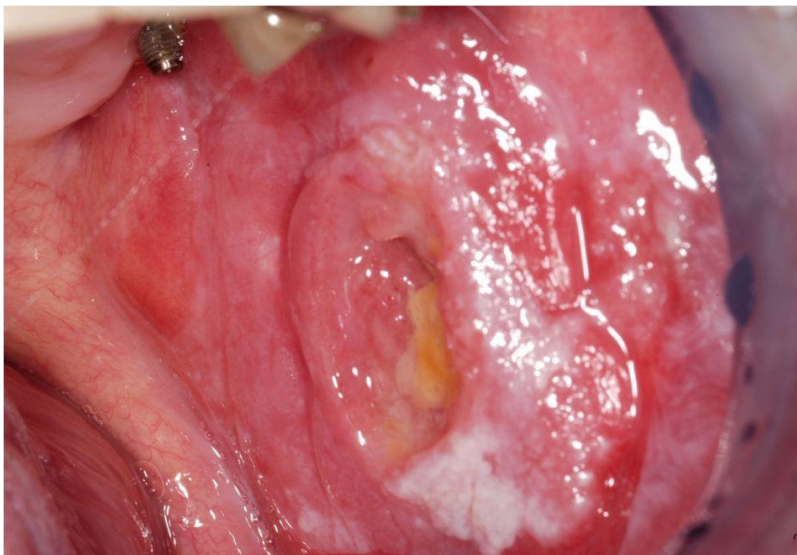
Der orale Lichen planus ist eine chronische Krankheit, deren Läsionen häufig rezidivieren. Während Chainani-Wu et al. von einer durchschnittlichen Betreuungszeit von drei Jahren berichteten, wurde gleichzeitig auf ein Persistieren der OLP-Symptome für deutlich längere Zeiträume hingewiesen [14].

Es gibt Studien, die die OLP-Krankheitsverläufe für eine längere Beobachtungszeit von durchschnittlich 4,5 [21] bis 7,5 [30] Jahre dokumentiert haben, wobei eine Betreuungsdauer von über 10 Jahren bei OLP-Patienten keine Seltenheit war [20].

Gemäss WHO-Klassifikation ist der orale Lichen planus unter den Erkrankungen aufgeführt, die mit einem erhöhten Risiko der Entwicklung oraler Plattenepithelkarzinome verbunden sind [139]. Dieser präkanzeröse Zustand ist nicht mit den präkanzerösen Läsionen zu verwechseln, deren Hauptvertreter die orale Leukoplakie ist [13].

Die Präsenz von dysplastischen Zellen in der histopathologischen Untersuchung von OLP-Läsionen erhöht die Gefahr einer malignen Veränderung. Dysplastisch veränderte Läsionen müssen deshalb in regelmässigen und kurzen Intervallen kontrolliert sowie häufig biopsiert werden [140]. Die Publikation von Mignogna et al. bildet die Grundlage der konsensbasierten Leitlinien der deutschen Gesellschaft für Zahn-, Mund- und Kieferheilkunde zum Management von Vorläuferläsionen des oralen Plattenepithelkarzinoms [141, 142]: für die Nachsorge des oralen Lichens wird ein zeitliches Intervall von maximal vier Monaten empfohlen. Für bereits vorhandene dysplastische Läsionen ist hingegen ein Recall-intervall von drei Monaten einzuhalten [143].

Die Entwicklung eines Plattenepithelkarzinoms ist die meist befürchtete OLP-Komplikation, die in der Literatur kontrovers diskutiert wird. Eine Biopsie ist zwingend erforderlich, um die klinische Verdachtsdiagnose zu bestätigen [86, 92].



**Abb. 10.** Maligne Entartung eines OLP am Planum buccale links (Poliklinik für Orale Chirurgie, ZZM, Universität Zürich).

Zur Evaluation der malignen Entartungsrate von OLP sind zwei Variablen immer aufmerksam zu betrachten: die ursprüngliche Diagnose und die vergangene Zeit seit der Erstdiagnose [12].

Der Ausdruck Lichen planus wird häufig nicht genügend restriktiv angewendet und differentialdiagnostisch von anderen Begriffen wie lichenoiden Arzneimittelreaktionen oder Interface Kontaktstomatitis nicht abgegrenzt.

Um in den Studien bessere Rückschlüsse auf die maligne Entartung von OLP-Läsionen zu ziehen, ist es ratsam, OLP-Läsionen häufiger zu biopsieren und differentialdiagnostisch genauer zu kategorisieren [144]. Die Einbeziehung von dysplastischen oralen lichenoiden Läsionen unter der Diagnose des OLP, könnte zahlreiche bisherige Resultate verzerrt haben [145]. Bei einem zu kurzen Zeitintervall zwischen OLP- und Karzinomdiagnose bleibt die Frage offen, ob sich diese zwei Krankheiten synchron entwickelt haben [146]. Nicht zuletzt sollten gewisse Krebsrisikofaktoren, wie Tabakkonsum und Alkoholgenuss zur besseren Beurteilung einer malignen Transformation beim OLP in klinischen Studien ausgeschaltet werden [147].

Durch Exklusion aller Patienten mit lichenoiden Läsionen oder schon vorhandenen Dysplasien, wurde dank einer retrospektiven Datenanalyse von 647 chinesischen OLP-Patienten eine im Vergleich zu älteren Studien kleinere, jedoch signifikante maligne Entartungsrate von 0,6% berechnet [22]. Während einer retrospektiven Untersuchung von 1028 Patienten in Schweden wurden zur Berechnung der malignen OLP-Entartungsrate strikte Kriterien angewendet: lichenoiden Reaktionen mit topographischer Beziehung zu Amalgam-Füllungen, orale Plattenepithelkarzinome, die am gleichen Ort des OLP entstanden und die einen zeitlichen Abstand von weniger als drei Monaten zwischen OLP- und Karzinomdiagnose aufwiesen, wurden ausgeschlossen. Dieses Vorgehen führte zu einer geringeren malignen Entartungsrate von 0,5%. Immerhin ist in Schweden bei Non-OLP-Patienten die Inzidenz für das orale Plattenepithelkarzinom zweimal kleiner [148]. Das Risiko, aus einem OLP ein Karzinom zu entwickeln, ist bei Frauen mindestens doppelt so hoch wie bei Männern [149]. Laut einer älteren Studie entwickelte sich durchschnittlich 3,4 Jahre nach der Erstdiagnose bei 1,2% der OLP-Patienten ein Karzinom [20]. Zu einer ähnlichen malignen Entartungsrate von 1,1% kam auch eine weitere chinesische Studie nach retrospektiver Datenanalyse von über zweitausend Patienten [150].

Die meisten Karzinome entwickelten sich aus einem erosiven Lichen planus, wobei das Risiko mit dem Patientenalter zunahm [20, 22].

Erwähnenswert ist eine 2011 erschienene prospektive Studie über einen Zeitraum von sieben Jahren, die aus OLP-Arealen eine jährliche maligne Entartungsrate von 0,36% ermittelte. Auch in dieser Studie war das Risiko für Frauen deutlich erhöht [151].



Thema mehreren Publikationen war die Suche nach der Ursache des erhöhten Krebsrisikos bei OLP-Läsionen. Apoptosemechanismen und Zelldegeneration der oralen Epithelzellen in OLP Läsionen könnten ein Zellsubstrat für maligne Veränderungen darstellen [92]. Die Anwesenheit humaner Papillomaviren (HPV) vom Typ 16 und 18, die wegen ihrer Assoziation mit Zervixkarzinomen bekannt sind, ist in OLP-Läsionen nachgewiesen worden. Rückschlüsse bezüglich einer Rolle von Papillomaviren in der Karzinogenese von OLP sind aufgrund einer zu niedrigen Fallzahl bis jetzt nicht möglich gewesen [152].

Der im Kapitel Immunpathogenese erwähnte Nuklearfaktors- $\kappa\beta$  (NF-  $\kappa\beta$ ) scheint auch in der Onkogenese des OLP eine Rolle zu spielen, indem die von ihm produzierten Zytokine (TNF- $\alpha$ , IL-1 $\alpha$ , IL-6 und IL-8) Konzentrationsunterschiede in den histologisch untersuchten OLP-Präparaten zeigen. Bei moderaten Dysplasien sind alle erwähnten Zytokine erhöht. Bei schweren Dysplasien ist TNF- $\alpha$  fast so hoch wie bei oralen Plattenepithelkarzinomen, während die Konzentrationen von IL-1 $\alpha$ , IL-6, und IL-8 deutlich niedriger sind. Da diese Konzentrationen im unstimulierten Speichel der OLP-Patienten messbar sind, sehen manche Autoren [153, 154] die Analyse von NF- $\kappa\beta$  assoziierten Zytokinen als eine interessante, nichtinvasive Methode zur Überwachung maligner Veränderungen in OLP-Läsionen an.

## 4 Fragestellung

Die kortikoidale antiinflammatorische Therapie ist aufgrund der guten kurz- bis mittelfristigen Therapieerfolge und der Kosteneffektivität das Mittel der Wahl zur Behandlung oraler Exacerbationen bei OLP-Patienten [109]. Die Therapie erosiver OLP-Formen bereitet dem Behandler aufgrund ihrer chronischen rezidivierenden Natur häufig grosse Schwierigkeiten und ein Teil dieser Patienten sprechen auf die kortikoidale Therapie nicht an. Die möglichen Nebenwirkungen einer kortikoidalen Therapie stellen einen weiteren Nachteil dar [155].

Das Hauptziel der vorliegenden Dissertation ist es, die lokale Therapie atrophisch-erosiver OLP-Formen mit Glukokortikoiden anhand einer umfangreichen Patientenanzahl retrospektiv zu untersuchen und die ermittelten Ergebnisse mit der aktuell vorhandenen Literatur zu vergleichen. Das klinische Therapieergebnis, das subjektive Empfinden der Patienten, die aufgetretenen Nebenwirkungen sowie die Dauer der kortikoidalen und der gesamten Betreuungszeit werden zu diesem Zweck dokumentiert und analysiert.

Nebenziel dieser Arbeit ist die deskriptive Analyse folgender Parameter:

- Alter- und Geschlecht der Probanden
- Lokalisation und Verteilung der OLP-Läsionen
- Unterschiede zwischen den Therapieergebnissen der verschiedenen Applikationsformen bezogen auf die verschiedenen OLP-Formen
- Anwendung unterstützender Therapien
- Anwendung alternativer Therapien
- Verteilung der histologischen OLP-Merkmale
- Maligne Entartungsrate aus OLP-Läsionen.

## 5 Patienten und Methode

Die Daten der vorliegenden Studie wurden aus der retrospektiven Analyse der Krankengeschichten von einhundert konsekutiven OLP-Patienten gewonnen, die im Zeitraum von Januar 2000 bis Dezember 2006 an der Poliklinik für Orale Chirurgie des Zentrums für Zahnmedizin der Universität Zürich mit oralen topischen Glukokortikoiden behandelt wurden. Die histologische Auswertung geschah in Zürich beim Pathologie-Institut für bioptische Diagnostik von Prof. Dr. med. dent. M. Makek, beim Institut für klinische Pathologie des Universitätsspitals (Dir. Prof. Dr. H. Moch) und beim Labor für histologische Diagnostik von Prof. Kempf und Dr. Pfaltz.

### 5.1 Patienten

Das Alter und das Geschlecht der Teilnehmer dieser Studie waren bei allen Untersuchten bekannt. Aus diesen Daten kann man konstatieren, dass die Variable „Alter zum Zeitpunkt der Diagnose“ in der Grundgesamtheit normal verteilt ist (Kolmogorov-Smirnov-Test, asymptotische Signifikanz  $p=0.88$ ).

Das Alter der untersuchten OLP-Patienten zum Zeitpunkt der Diagnose lag zwischen 15 und 89 Jahren. Das mittlere Alter der Studienteilnehmer betrug 56,4 Jahre und ein Grossteil der Patienten war zwischen 44 und 70 Jahre alt (erste Standardabweichung:  $\pm 12,9$ ).

Unter den untersuchten Patienten sind 72 Frauen und 28 Männer, entsprechend einem Verhältnis Frauen zu Männern von 2,57:1.

Für die Männer ergibt sich ein Durchschnittsalter von 50,3 Jahren und für Frauen von 58,7 Jahren.

## 5.2 Ein- und Ausschlusskriterien

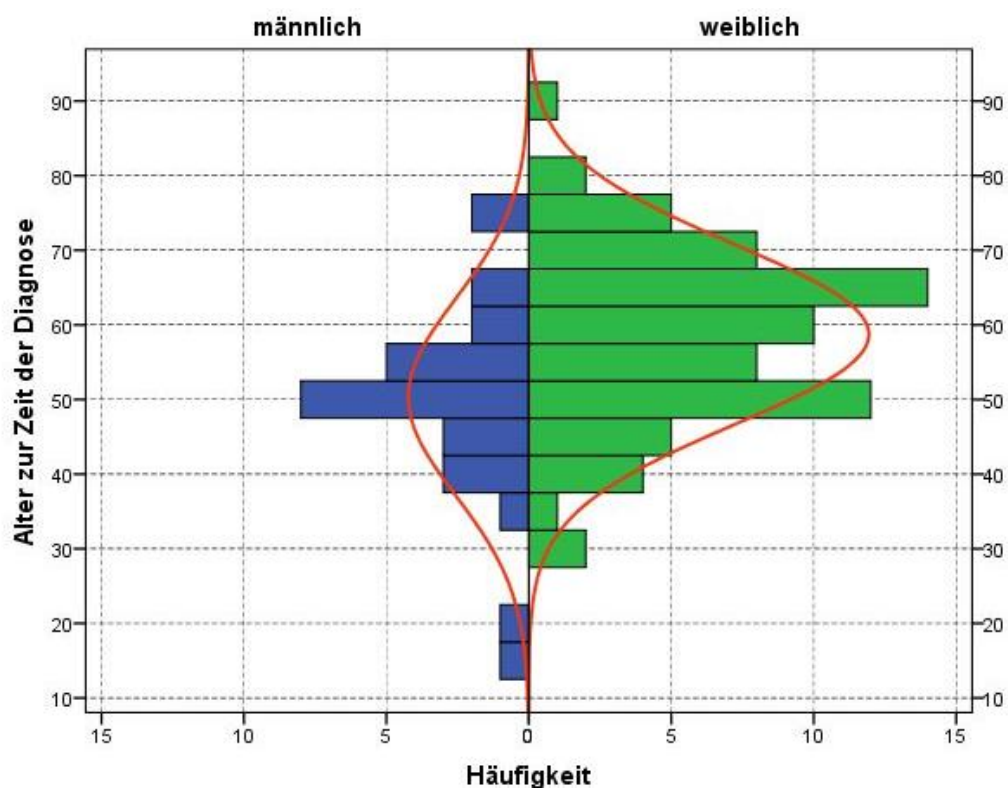
Als Einschlusskriterien zur Aufnahme in diese retrospektive Untersuchung galten:

- Das Vorliegen einer der folgenden Diagnosen: atrophisch-erythematöser, ulzerativ-erosiver oder bullöser oraler Lichen planus.
- Durchgeführte Biopsie der OLP-Läsion.
- Behandlung der OLP-Läsionen mittels eines topischen Glukokortikoides im Zeitraum zwischen den Jahren 2000 und 2006.
- Untersuchung der Patienten innerhalb eines Jahres nach kortikoidaler Therapie.

Ausschlusskriterien dieser retrospektiven Untersuchung waren:

- Die Diagnose eines retikulären, papulären oder plaqueförmigen oralen Lichen planus beziehungsweise einer lichenoiden Läsion (OLL).
- OLP-Vorbehandlung mit anderen topischen Medikamenten zwei Monate vor Behandlungsbeginn.

Insgesamt wurden 231 Patientenakten konsekutiver OLP-Patienten analysiert, um insgesamt ein Patientenkollektiv von 100 Patienten zu erreichen. Dabei sind 131 Akten ausgeschlossen worden.



**Abb. 11.** Geschlechtsgetrennte Darstellung der Altersverteilung mittels Histogramm und Normalverteilungskurve (rot) als Vergleichsmassstab (ein Balken auf der Y-Achse entspricht eine Altersgruppe mit einem Altersspanne von 5 Jahren).

### 5.3 Vorstellung der verwendeten Medikamente

Atrophische, ulzerative und bullöse OLP-Formen werden an der Poliklinik für Orale Chirurgie des Zentrums für Zahnmedizin der Universität Zürich primär mit topischen Glukokortikoiden behandelt.

Sind mehrere intraorale Bereiche betroffen, werden die Patienten instruiert, zwei Mal täglich mit einer Betamethason-Lösung (zwei Tabletten in 10 ml Wasser gelöst) für drei Minuten zu spülen. Die Frequenz kann bis auf sechs Mal täglich gesteigert werden.

Ist die OLP-Läsion auf umschriebene Bereiche lokalisiert, erfolgt die Anwendung eines Betamethason-Gels (0,05%) oder einer Haftcreme, die Triamcinolonacetonid enthält (0,1%). Besonders praktisch ist bei gingivalen Lokalisationen, die Anwendung einer Tiefziehschiene aus weichbleibendem Material als Medikamententräger für die Applikation des Betamethason-Gels. Dadurch wird eine längere ungestörte Kontaktzeit des Gels mit der betroffenen Schleimhaut erreicht.

Im Rahmen der vorliegenden Studie ist die topische Anwendung von Betamethason auf seine Wirksamkeit und Verträglichkeit hin untersucht worden. Sofern verwendet, ist die Wirkung und Verträglichkeit auch von einem anderen Glukokortikoid Triamcinolonacetonid und dem Immunsuppressivum Tacrolimus bewertet worden.

Betamethason und Triamcinolon sind synthetische halogenierte Glukokortikoide der zweiten Generation. Die zur zweiten Generation gehörenden Moleküle, zeichnen sich durch eine Halogenierung in der Position C-9 aus, die zu einer stärkeren Rezeptor-Affinität als bei Glukokortikoiden der ersten Generation führt [103].

#### 5.3.1 Betnesol®

Der Wirkstoff dieses Arzneimittels ist Betamethason-Natriumphosphat. Dieses Produkt enthält Saccharine als Hilfsstoff und Natriumbenzoat als Konservierungsmittel. Es handelt sich um wasserlösliche Tabletten à 0,5 mg, die zur lokalen Anwendung als Spülung verwendet oder geschluckt werden können [156].

Der Hersteller (SIGMA-TAU) empfiehlt zur Minderung der Nebenwirkungen je nach Schweregrad und Verlauf der Krankheit die niedrigste noch wirksame Dosis anzuwenden und weist auf die langsame Eintrittswirkung aber doch langanhaltende Wirkung der Glukokortikoide hin.

Betamethason bewirkt eine langfristige Hemmung der Hypothalamus-Hypophysen-Nebennierenrinden-Achse (über 3 Tage bei einer Dosis von 6 mg) und ist somit für eine intermittierende Therapie (beispielsweise eine Dosisverabreichung jeden zweiten Tag) ungeeignet. Nach einer hohen Anfangsdosierung wird empfohlen, innerhalb von wenigen Tagen auf eine niedrigere, Erhaltungsdosis umzusteigen. Nicht zuletzt wird vor einem plötzlichen Abbruch der Behandlung gewarnt, um eine Nebenniereninsuffizienz zu vermeiden. Eine Langzeitbehandlung sollte erst nach einer sorgfältigen Nutzen- und Risikoabwägung begonnen werden. Aus der klinischen Erfahrung werden für Erwachsene eine tägliche Dosierung von 0,06 bis 0,25 mg pro Kg Körpergewicht empfohlen. Im Fall einer kurzfristigen Behandlung eignet sich in der Regel für die ersten Wochen eine Dosis von maximal 2 bis 3 mg am Tag, gefolgt von einer Dosisreduktion auf 0,25 bis 0,5 mg am Tag [156].

### **5.3.2 Diprosis® und Diprolen®**

Als Salbe oder Creme sind diese Medikamente besonders geeignet, um nicht infizierte Hautaffektionen wie Psoriasis, Kontaktdermatitis, Lichen planus, Ekzeme und zahlreicher Dermatitis zu behandeln. Ein Gramm Salbe, Creme oder Gel enthält 0,5 mg Betamethason in Form von 0,64 mg Betamethasondipropionat. Während die Salbe wasserabstossend ist und eine fettende Wirkung hat, besitzt die Creme beziehungsweise das Gel als hydrophile Emulsion bessere Eigenschaften für eine intraorale Anwendung [157].

Die Hersteller ESSEX-CHEMIE (Diprolen®-Gel) und ESSEX-PHARMA (Diprosis®-Gel) empfehlen, das Medikament zweimal täglich zu applizieren und die Behandlungsdauer bei Kindern unter 12 Jahren auf maximal eine Woche zu beschränken. Das Medikament Diprosis® wird aus Deutschland importiert, Diprolen® wird hingegen in der Schweiz hergestellt. Diprosis® enthält neben dem Wirkstoff auch weitere Konservierungsmittel. Diprolene® enthält hingegen als Hilfstoff und Trägersubstanz nur Propylenglykol, der die lokale Penetration des Betamethasondipropionats erhöht [157].

### 5.3.3 Kenacort®- A-Orabase®

Hierbei handelt es sich um eine 0,1%-ige Haftpaste. In einem Gramm ist 1 mg des Wirkstoffes Triamcinolonacetonid enthalten. Der Hersteller DERMAPHARM empfiehlt, die Läsionen mit einer möglichst dünnen Schicht dieser Adhäsivpaste abzudecken. Nach dem Auftragen darf Kenacort® Orobace nicht mehr bewegt oder einmassiert werden, da sie sonst ihre Haftkraft verliert. Sie ist besonders geeignet für die Applikation in der Mundhöhle, vor allem wenn eine längere Einwirkungszeit erwünscht ist. Zu diesem Zweck wird die Anwendung nach den Mahlzeiten und oder vor dem Einschlafen empfohlen [158].

### 5.3.4 Protopic®

Protopic® ist als eine 0,03%- und 0,1%ige Salbe erhältlich, die entsprechend 0,3 und 1 mg pro Gramm Tacrolimus enthält. Protopic® ist in der Dermatologie zur Behandlung akuter Exulzerationen von mittelschweren bis schweren atopischen Dermatitis als *second-line*-Therapie indiziert, falls die herkömmliche Behandlung nicht genügend wirksam ist oder Nebenwirkungen auftreten. Der Hersteller ASTELLAS-PHARMA empfiehlt, für Erwachsene zweimal täglich eine dünne Schicht der Salbe (0,1%) auf die Hautläsionen aufzutragen. Kinder ab zwei Jahren und Jugendliche sollten zweimal täglich eine dünne Schicht 0,03%-ige Salbe auf die Hautläsionen auftragen [159].

Die Behandlung soll nur bis zur Rückbildung der Symptome fortgesetzt werden und bis zu einer Woche nach Eintritt der Besserung weitergeführt werden. Eine kontinuierliche Langzeitanwendung von Protopic® sollte vermieden werden. Protopic® enthält als Wirkstoff Tacrolimus, welches zur Familie der Calcineurin-Inhibitoren gehört. Bei Transplantationspatienten ist die systemische Verabreichung von Calcineurin-Inhibitoren mit einem erhöhten Risiko verbunden, Lymphome und Hautkrebs zu entwickeln. Bei topischer Behandlung der Haut ist die systemische Verfügbarkeit wesentlich geringer. Allerdings ist auch bei dieser Verabreichung eine langfristige Unbedenklichkeit der Calcineurin-Inhibitoren nicht nachgewiesen worden. Bei Patienten, die auf topischem Weg mit Calcineurin-Inhibitoren (einschliesslich Protopic®) behandelt wurden, ist ebenfalls über seltene Fälle einer malignen Erkrankung berichtet worden.

### 5.3.5 Kontraindikationen und Nebenwirkungen der glukokortikoidalen Therapie

Kurzfristige, weniger als zehn Tage andauernde Kortikosteroid-Therapien verlaufen auch bei Verabreichung von sehr hohen Dosen meistens komplikationsfrei. Dabei muss bedacht werden, dass diverse Zustände eine Kontraindikation für eine Therapie mit Glukokortikoiden darstellen:

- Systemische Infekte, die nicht parallel spezifisch durch eine antiinfektive Therapie behandelt werden (z. B.: Herpes Simplex, Herpes Zoster, Amöbeninfekte, Systemmykosen, Tuberkulose, Varizellen)
- Immunisierung mit Impfstoffen (keine Behandlung vor 8 Wochen und bis 2 Wochen nach Schutzimpfungen)
- Magen-Darm-Ulkus
- Schwere Osteoporose
- Schwere Hypertonie
- Schwangerschaft und Stillzeit (Glukokortikoide sind plazentadurchgängig)
- Kinder im Wachstum (Gefahr eines vorzeitigen Epiphysenschlusses bei Langzeittherapie)
- Glaukom
- Diabetes mellitus [156-158].

Nebenwirkungen, die bei einer Behandlung über einen Zeitraum von mehr als vierzehn Tagen bei systemischer Adsorption von mehr als 1 mg Betamethason pro Tag (Cushing-Schwellendosis) möglich sind:

- Exacerbation und Maskierung von Infektionen (insbesondere Virus- und Pilzinfektionen)
- Sekundäre Nebennierenrindeninsuffizienz und -Atrophie
- Gewichtsstörungen
- Ödembildungen
- Psychotische Episoden
- Erhöhter intrakranieller Druck, Kopfschmerzen, Schwindel, Exophthalmus und Glaukom
- Hypertonie [156-158].



Als typische Nebenwirkungen von lokal verabreichten Kortikosteroiden werden zu Beginn einer Therapie verschiedene Überempfindlichkeiten, Mundschleimhautbrennen, Mundtrockenheit und Irritationen beschrieben. Nach einer langfristigen Anwendung können auf der Haut und Schleimhaut atrophische Veränderungen, Teleangiektasien und kleine Blutungen auftreten. Eine häufige Nebenwirkung bei lokaler Verwendung ist durch die reduzierte lokale Infektabwehr das Auftreten von Sekundärinfektionen. Die oben beschriebenen systemischen Nebenwirkungen sind auch bei topischer Anwendung, vor allem bei grossflächigen Applikationen, lang aufliegenden okklusiven Verbänden und Applikationen auf Wunden, durchaus möglich. Das Auftreten von Nebenwirkungen hängt vom Penetrations- und Permeationsanteil ab, welches wiederum von der Körperregion, dem Zustand des Epithels, der galenischen Formulierung, dem Alter und dem Applikationsmodus abhängig ist [156-158].

#### **5.4 Ethik**

Eine Einverständniserklärung der Patienten zur Verwendung ihrer klinischen Daten liegt zu Beginn jeder Behandlung von allen Patienten vor, die sich am Zentrum für Zahnmedizin der Universität Zürich vorstellen. Die Patienten erhalten bei der Aufnahme in die Klinik neben dem Anamneseblatt einen Fragebogen, auf dem sie ihr Einverständnis zur Verwendung ihrer Daten erteilen, wobei sie in diesem Fragebogen auch auf ihr Recht hingewiesen wurden, die Zustimmung zu widerrufen. Die Erfassung der Daten stellte für die Patienten keine Belastung dar. Sie fand während der Anstellung des Doktoranden M. Mandirola als Assistenzzahnarzt in der Poliklinik für Orale Chirurgie der Universität Zürich statt. Die Patientendaten wurden parallel zur üblichen Dokumentation im normalen klinischen Verlauf erfasst und erforderten keine zusätzlichen Termine für die Patienten.

Die Patienten hatten die Einwilligung zur Verwendung der personenbezogenen Daten auf dem Personalblatt gegeben, so dass kein Votum der Ethikkommission erforderlich war. Sämtliche Patientendaten dieser Dissertation sind anonymisiert worden. Bei der Datenerhebung auf dem Computer des Doktoranden wurde als Referenz nur die Aktennummer dokumentiert. Personalien wie Name, Vorname, Adresse und Telefonnummer wurden nicht aufgenommen.

## **5.5 Studiendesign, Datenerhebung und Dokumentation**

Diese Dissertation ist eine retrospektive und deskriptive Analyse einer ausgewählten Fallgruppe.

Eine erste Auswahl der Patienten geschah anhand des Fotobuches, das in der stomatologischen Sprechstunde zur Eintragung der Lokalisation und der Verdachtsdiagnose bei den Fotoaufnahmen der Schleimhautbefunde verwendet wird. Dank dem Abrechnungsprogramm Vitodent® (Vitodata AG, Schweiz) war es möglich zurückzuverfolgen, bei welchen Patienten Kortison-Medikamente abgerechnet wurden. Wobei die Therapien mit dem Medikament Betnesol® auf dieser Art nicht direkt erfasst werden konnten, da Betnesol® üblicherweise rezeptiert wird. Sämtliche Akten der Patienten mit einer klinisch und histologisch bestätigten Diagnose eines oralen Lichen planus wurden genauer betrachtet und jene mit „roten“ OLP-Läsionen (atrophisch-ulzerativ oder bullöser Typ) aussortiert. Von dieser ausgewählten Gruppe wurden die klinisch wichtigen Daten der Krankengeschichten digital als Datenbank auf File Maker Pro® Version 8.0 (File Maker Inc., Apple®, California USA) umgeschrieben, um später eine feldbezogene Schnellsuche zu erlauben. Die Daten wurden zu Microsoft Excel® Version 2007 (Microsoft Corp., Washington USA) exportiert und mit dem Statistikprogramm SPSS® Version 14.0 und sukzessiv Version 19.0 (SPSS Inc., IBM®, New York USA) statistisch ausgewertet.

Eine detaillierte Auflistung aller untersuchten Variablen ist in den Tabellen 5 bis 8 aufgetragen. Zusammenfassend wurden zu Anamnese, Befund, Therapie und Verlauf der atrophisch-erosiven OLP-Formen folgende Daten erhoben:

- Allergien und Unverträglichkeiten
- Einnahme von nicht steroidalen Antirheumatika (NSAR)
- Einnahme von Psychopharmaka
- Lebererkrankungen
- Psychische Faktoren wie beispielsweise Stress
- Schmerzen wie Mundschleimhautbrennen und Beschwerden beim Essen, Trinken und Zähneputzen.
- Hautbeteiligung
- Zeichen von oralen Parafunktionen

- Diagnose und Lokalisation der OLP-Formen (bei der Bestimmung der OLP-Form und deren Lokalisation war die ausgeprägtere Form massgebend. Gleichzeitig wurde auch festgestellt ob das Gesamtbild, mit Einbeziehen der weisslichen Komponente, einen symmetrischen Charakter aufwies)
- Vorhandensein von Epitheldysplasien
- Histologische Diagnose
- Vorhandensein von epithelialen Dysplasien
- Art und Dauer der medikamentösen Therapie
- Nicht-medikamentöse unterstützende Therapien (Beseitigung von scharfen Kanten zahnärztlicher Restaurationen, Abgabe von Okklusionsschienen, Amalgamsanierung und Prophylaxemassnahmen)
- Effekte der immunsuppressiven Therapie als subjektive Patientenangaben, als auch objektive Befundbeschreibung des Arztes
- OLP-Karzinogenese

<b>Patientenbezogene Variablen</b>	Beschreibung und Kategorisierung
Aktennummer	Zahl
Alter zur Zeit der Diagnose	Zahl (Jahren)
Geschlecht	0) Männlich 1) Weiblich
<b>Anamnestische Variablen</b>	
Allgemeinmedizinische Anamnese	Stichwörter
Stresspositive Anamnese	0) Nein
Allergien	1) Ja
Psychopharmaka	2) Keine Angabe
NSAR	
Lebererkrankungen	
Schmerzen und Beschwerden	
OLP vor Zeitpunkt T <sub>0</sub> vorbehandelt	

**Tab. 5.** Liste der Variablen, die zur Patientenanamnese dokumentiert wurden.

<b>Variablen zum klinischen Befund</b>	Beschreibung und Kategorisierung
Anfängliche OLP-Diagnose	1) Atrophisch-erythematös 2) Ulzerativ-erosiv 3) Bullös
Lokalisation der schwersten Form	1) Wange, Vestibulum, Trigonum retromolare 2) Gingiva 3) Zunge 4) Gaumen 5) Lippe
Symmetrisch bilateraler Befund	0) Nein
Hautbeteiligung	1) Ja
Klinische Parafunktionszeichen	2) Keine Angabe
OLP-Schweregrad vor Betamethason-Therapie (Zeitpunkt T <sub>0</sub> )	Index-Zahl (Zeichen- plus Symptomskala)
<b>Histologische Variablen</b>	Beschreibung und Kategorisierung
Histologische Bestätigung	0) Nein
Zelldysplasien oder –atypien	1) Ja
Lymphozytäres Infiltrat	2) Präparat nicht beurteilbar oder
Vakuolige Degeneration	Direkte Immunfluoreszenz nicht
Reteleisten	durchgeführt
Hyper- oder Parakeratose	
Civatte-bodies	
Heterogenes gemischtes Zellinfiltrat	
Direkte Immunfluoreszenz	

**Tab. 6.** Liste der Variablen zum klinischen Befund, die dokumentiert und analysiert wurden.

<b>Variablen zur Betamethason Therapie</b>	<b>Beschreibung und Kategorisierung</b>
Behandlungsdauer bis zum besten Therapie-Ergebnis ( $T_0 \rightarrow T_x$ )	Zahl (Monate)
Zeitpunkt der Kurzzeitkontrolle ( $T_1$ ) und der Langzeitkontrolle ( $T_2$ ) nach Behandlungsbeginn ( $T_0$ )	Zahl (Wochen für $T_1$ und Monate für $T_2$ )
Applikationsform vor und nach Kurzzeitkontrolle	1) Gel (Diprosis oder Diprolen) 2) Spülung (Betnesol) 3) Schienenapplizierung (Diprosis oder Diprolen) 4) Gel und Spülung
Anzahl Applikationen am Tag vor und nach Kurzzeitkontrolle	Zahl
OLP-Schweregrad als Kurzzeit- und Langzeit-Ergebnis der Therapie zu den Zeitpunkten $T_1$ und $T_2$	Index-Zahl (Zeichen- plus Symptomskala)
Bewertung der kurzfristigen und der langfristigen therapeutischen Wirkung	Zahl (Index-Differenz $T_1 - T_0$ und $T_2 - T_0$ )
Bedarf einer erhaltender Therapie nach dem Zeitpunkt $T_1$	0) Nein 1) Ja
Beschreibung des gesamten klinischen Verlaufs durch die Therapie	0) Unverändert 1) Ulzeration kleiner 2) Ulzerationen abgeheilt, regrediente Rötung -1) Ulzeration grösser, neue Läsionen
Beschreibung des gesamten Verlaufs der Symptomen durch die Therapie	0) Gleich 1) Etwas besser 2) Viel besser -1) Schlechter
Auftreten von Nebenwirkungen	0) Nein 1) Lokal 2) Systemisch

**Tab. 7.** Liste der Variablen zur Betamethason-Therapie, die dokumentiert und analysiert wurden.

<b>Variablen zum OLP-Verlauf inklusive weiterer Therapien</b>	<b>Beschreibung und Kategorisierung</b>
Gesamte Betreuungszeit seit Diagnose	Zahl (Monate)
Unterstützende Therapie begleitende Massnahmen	0) Keine 1) Amalgamsanierung 2) Prophylaxe 3) Schiene 4) Antimykotika 5) Beseitigen scharfer Kanten
Behandlung mit Triamcinolon	0) Keine 1) Intraläsional 2) Topische Applikation
Chirurgische Exzision	0) Nein
Behandlung mit Tacrolimus	1) Ja
Beschreibung des klinischen Verlaufs nach Therapie mit:	0) Unverändert 1) Ulzeration kleiner 2) Ulzerationen abgeheilt, regrediente Rötung
<ul style="list-style-type: none"> <li>• Triamcinolon</li> <li>• Tacrolimus</li> <li>• Exzision</li> <li>• unterstützenden Massnahmen</li> </ul>	-1) Ulzeration grösser, neue Läsionen
Beschreibung des Verlaufs der Symptomen nach Therapie mit:	0) Gleich 1) Etwas besser 2) Viel besser
<ul style="list-style-type: none"> <li>• Triamcinolon</li> <li>• Tacrolimus</li> <li>• Exzision</li> <li>• unterstützenden Massnahmen</li> </ul>	-1) Schlechter
Auftreten von Nebenwirkungen infolge von:	0) Nein 1) Lokal 2) Systemisch
<ul style="list-style-type: none"> <li>• Triamcinolon</li> <li>• Tacrolimus</li> </ul>	
Karzinomentwicklung	0) Nein 1) Ja

**Tab. 8.** Liste der Variablen, die zum OLP-Verlauf unter Berücksichtigung verschiedener medikamentöser und nicht-medikamentöser Therapien dokumentiert und analysiert wurden.

## 5.6 Bewertungskriterien

Die Dauer der Erkrankung wurde als die Zeit seit der Diagnose bis zur letzten Kontrolle definiert. Das Datum der Diagnose kann somit auch vor dem Jahr 2000 gestellt worden sein, hingegen erfolgte die Therapie und die letzte Untersuchung zwischen dem Jahr 2000 und 2006.

Die Dauer der Erkrankung sowie die Dauer der Behandlung mit Betamethason wurden dokumentiert und in Bezug auf die verschiedenen OLP-Formen und Betamethason-Applikationsarten untersucht. Die Behandlung mit Betamethason wurde anhand der Gesamtdauer, der Anzahl der Applikationen pro Tag, der Verbesserung der Symptome und der klinischen Zeichen sowie dem Auftreten von lokalen oder systemischen Nebenwirkungen bewertet. Die Effekte therapiebegleitender Massnahmen wurden ebenfalls anhand der Verbesserung der Symptome und der klinischen Zeichen sowie dem Auftreten von Nebenwirkungen bewertet.

Verbesserungsgrad	Intraoraler Befund	Symptome
<b>2</b>	Abgeheilte Ulzeration, regredientes / abgeheiltes Erythem	Viel besser
<b>1</b>	Regrediente Ulzeration, unverändertes Erythem	Etwas besser
<b>0</b>	Unveränderte Ulzeration und Erythem	Gleich
<b>-1</b>	Vergrösserte / neue zusätzliche Läsionen	Schlechter

**Tab. 9.** Skala zur Bewertung des OLP-Verlaufes nach medikamentösen Therapie oder unterstützender Intervention.

Alle Therapieformen, beginnend mit kleinen begleitenden unterstützenden Massnahmen, wie das Glätten einer scharfen Kante, bis hin zur immunsuppressiven Therapie, wurden protokolliert und die Ergebnisse bezogen auf den Verlauf, die Symptome und den klinischen Befund, anhand der Akteneinträge getrennt mit einer Skala von -1 bis zu +2 klassifiziert (Tabelle 9). Je höher der Grad der Skala (+1 und +2), desto besser ist das erzielte Ergebnis. Negative Werte deuten auf eine Verschlechterung und Nullwerte auf keine Therapiewirkung hin.



Um das primäre Ziel dieser Arbeit zu verfolgen und zwar die Wirkung der kortikoidalen Therapie mit Betamethason genauer zu analysieren und statistisch auszuwerten, wurde anhand der Akteneinträge vor und nach der Therapie sowie beim Recall jeweils eine *Zeichen- plus Symptomskala* berechnet, die den aktuellen Zustand der subjektiven Angaben der Patienten und der vom Arzt festgestellten Befunde am Untersuchungstag wiedergibt. Diese Art Index ist die Summe einer Symptom- und einer Zeichenskala, deren Werte von null bis drei reichen (Tabelle 10). Somit ergibt sich ein Schweregrad-Index (von null bis sechs). Je höher dieser auffällt desto schwerer ist die klinische Manifestation des OLP.

### OLP-Schweregrad zur Auswertung der Betamethason-Therapie

Grad	Intraoraler Befund (Zeichen)	Symptome
0	Retikuläre Zeichnung	Keine Symptome
1	Leichte Atrophien, keine Erosionen	Leichte Symptome, keine Anzeichen für eine Lebensqualität-Beeinträchtigung
2	Grossflächige Atrophien, wenige kleinflächige Erosionen	Mässige, medizinisch relevante Symptome
3	Grossflächige Erosionen, blasenförmige Läsionen	Schwere Symptome, deutliche Lebensqualität-Beeinträchtigung

**Tab. 10.** Skala zur Ermittlung des momentanen OLP-Schweregrades. Die Skala wurde zur statistischen Auswertung der Betamethason-Therapie zu verschiedenen Zeitpunkten verwendet. Der Grad des intraoralen Befundes wird dem Symptomgrad summiert. Daraus ergibt sich eine *Zeichen- plus Symptomskala*, die von 0 bis 6 reicht. Je tiefer der Grad ist, desto milder ist die OLP-Form. Je grösser die Differenz zwischen dem Zustand vor und nach Therapie ist, desto erfolgreicher war die Therapie.

Da die retrospektiven Patientendaten uneinheitlich sind, wurden zur Erfassung des Schweregrades zeitliche Rahmenbedingungen festgelegt. Die Zeichen- plus Symptomskala musste vor Betamethason-Verschreibung, innerhalb der ersten acht Wochen seit dem Therapiebeginn und als Langzeituntersuchung innerhalb von drei bis 36 Monaten nach dem ersten Therapiebeginn ermittelt werden. Die daraus resultierende Schweregrad-Differenz ist ein Mass für das kurzfristige und das langfristige Therapieergebnis der Betamethason-Therapie.

In der Abbildung 12 ist die Tabelle dargestellt, die benutzt wurde, um für jeden Patienten die kortikoidale Therapie retrospektiv zu analysieren.

Akten-Nummer:	Zeichen- und Symptomskala
<b>Anfang</b>	
Symptome-Schweregrad: 0 bis 3 Befund-Schweregrad: 0 bis 3 vorbehandelt? ja/nein	<b>A: 0 bis 6</b>
<b>Ende 1. Behandlung</b>	
Behandlungszeit: 1 bis 8 Wochen Symptome-Schweregrad: 0 bis 3 Befund-Schweregrad: 0 bis 3 Topisches Kortikoid: Name, Applikationsform, Applikationen/Tag	<b>E: 0 bis 6</b>
<b>Langzeitkontrolle</b>	
Recall-Zeit: 3 bis 36 Monate Symptome-Schweregrad: 0 bis 3 Befund-Schweregrad: 0 bis 3 Topisches Kortikoid bei Bedarf: Name, Applikationsform, Applikationen/Tag Andere Therapien? Beschreibung	<b>L: 0 bis 6</b>

**Abb. 12.** Zur Erfassung der OLP-Patientendaten verwendete Tabelle, um die kortikoidale Therapie retrospektiv zu analysieren. Der Gesamtschweregrad wurde mittels der Zeichen- und Symptomskala vor Anfang der Therapie (A), nach Ende der ersten Behandlung (E) und zum Zeitpunkt der Langzeitkontrolle (L) ermittelt.

## 5.7 Statistische Auswertung

Stetige Variablen wurden mit Mittelwert und Standardabweichung beschrieben und graphisch in Boxplot-Diagrammen dargestellt. Für diskrete Variablen wie die OLP-Lokalisation, die OLP-Form, die verwendeten Medikamente etc., wurden die absoluten und die relativen Häufigkeiten berechnet und graphisch mit Histogrammen dargestellt.

Ein Chi-Quadrat-Test wurde verwendet, um die Unterschiede zwischen zwei Gruppen diskreter Variablen nachzuweisen.

Die stetigen Variablen in dieser Arbeit wurden auf Normalverteilung mittels des Kolmogorov-Smirnov-Tests überprüft. Bei der Variable Alter konnte die Annahme einer Normalverteilung nicht verworfen werden. Die Variable Behandlungsdauer war nicht normalverteilt ( $p < 0,05$ ).

Mittelwertunterschiede innerhalb von zwei verschiedenen Gruppen wurden auf Signifikanz im Fall von stetigen normalverteilten Variablen mittels Zwei-Stichproben-T-Tests geprüft. Wurde die Annahme einer Normalverteilung für die untersuchte stetige Variable verworfen, wurde zum gleichen Zweck anstatt des Zwei-Stichproben-T-Tests der Mann-Whitney-U-Test verwendet.

Der Kruskal-Wallis-Test wurde für den Vergleich der Mittelwerte einer nicht-normalverteilten Variable unter mehr als zwei Gruppen verwendet.

Nicht-parametrische Korrelationen wurden mittels Spearman-Test untersucht.

Ein paarweiser Vergleich wurde mittels Wilcoxon-Test durchgeführt, um die zentrale Tendenz sowie die Höhe der Differenz nicht normalverteilter Variablen zu verschiedenen Zeitpunkten in Bezug auf die Grundgesamtheit statistisch zu überprüfen. Die Ergebnisse der statistischen Analysen mit einem  $p$ -Wert  $\leq 0,05$  wurden als statistisch signifikant interpretiert.

Die statistische Auswertung und die grafische Darstellung erfolgte mit dem Programm SPSS® Version 19.0 (SPSS Inc., IBM®, New York USA).

## 6 Ergebnisse

### 6.1 Anamnese

Eine unauffällige allgemeinmedizinische Anamnese wurde bei 21 der 100 Untersuchten festgestellt. Zum Zeitpunkt der ersten Konsultation litten die meisten Patienten (93) an Schmerzen und hatten Beschwerden beim Essen und Trinken. Bei drei Patienten wurden in den Akten keine Angaben über die Beschwerden gemacht. Vier Patienten (drei mit ulzerativem und einer mit atrophischem OLP) waren beschwerdefrei. Zwei dieser Patienten waren anamnestisch medikamentös vorbehandelt worden. Insgesamt beträgt die Zahl der vorbehandelten Patienten 35 (zeitlicher Abstand zwischen Vorbehandlung und kortikoidalen Therapie länger als zwei Monate). Zwei weitere Patienten berichteten bei der Anamnese, aufgrund anderer systemischer Erkrankungen eine immunsuppressive Therapie mit Kortison und mit Cyclosporin erhalten zu haben. Trotzdem ist bezüglich des durchschnittlichen anfänglichen Schweregrades zwischen vorbehandelten (4,94; 95%-C.I.: 4,50-5,38) und nicht vorbehandelten Patienten (5,0; 95%-C.I.: 4,79-5,21) kein signifikanter Unterschied feststellbar. Die Hypothese, dass der Schweregrad zwischen vorbehandelten und nicht-vorbehandelten Patienten gleich ist, konnte nicht bestätigt werden (Wilcoxon-Test  $p > 0,05$ ).

In der Tabelle 11 sind die wichtigsten Erkrankungen und Zustände gruppiert worden, die während der Anamnese eruiert wurden.

Sowohl die Hypertonie als auch der Diabetes mellitus sind im Hinblick auf die glukokortikoidalen Nebenwirkungen von Bedeutung. Die Assoziation zwischen OLP und Hepatitis wird in der Literatur umstritten diskutiert. Bei Patienten mit Immunerkrankungen gibt es eine grosse Wahrscheinlichkeit, dass die Patienten bereits eine immunsuppressive Therapie erhalten oder bekommen haben. Über ein Viertel der untersuchten Patienten (26%) berichteten entweder von Allergien auf Nickel, Amalgam, Penicillin, Zahnpaste oder auch von weiteren vermutlichen Medikamentenunverträglichkeiten oder allergischem Asthma.

**Patientenanamnese-Auswertung**

<b>Gruppe nach Erkrankung oder Zustand</b>	<b>Weiblich</b>	<b>Männlich</b>	<b>Gesamt</b>
Kontaktallergien (z.B. Nickel, Amalgam)	5	2	7
Weitere Allergien	10	4	14
Asthma	4	1	5
Regelmässige NSAR-Einnahme	12	4	16
Regelmässige Psychopharmaka-Einnahme	7	1	8
Medikamentös behandelte Hypertonie	9	2	11
Systemische Immunsuppressiva (Kortison o. Zyklosporin)	3	2	5
Diabetes mellitus	3	1	4
Hormonsubstitutionstherapie	7	0	7
Hepatitis	1	1	2
Leberzirrhose	1	0	1
Rheumatoide Arthritis	5	0	5
Psoriasis	1	1	2

**Tab. 11.** Häufigkeiten in Prozent von Erkrankungen und Zuständen, die bei der Anamnese von atrophisch/erosiven OLP-Patienten eruiert wurden (n=100, Mehrfachnennungen möglich).

Eine regelmässige Einnahme von Psychopharmaka wurde bei 8% und bei nicht-steroidalen Antirheumatika bei 16% der Patienten angegeben. Dauermedikationen, wie der regelmässige Konsum von Schmerzmitteln, sind für die diagnostische Entscheidungsfindung beim Verdacht auf eine lichenoidale Reaktion [45] nützliche Angaben. Nicht zuletzt in Hinblick auf die Therapie ist es bewiesen worden, dass ein Absetzen von NSAR zu einer Verbesserung von OLP-Läsionen führen kann [45].

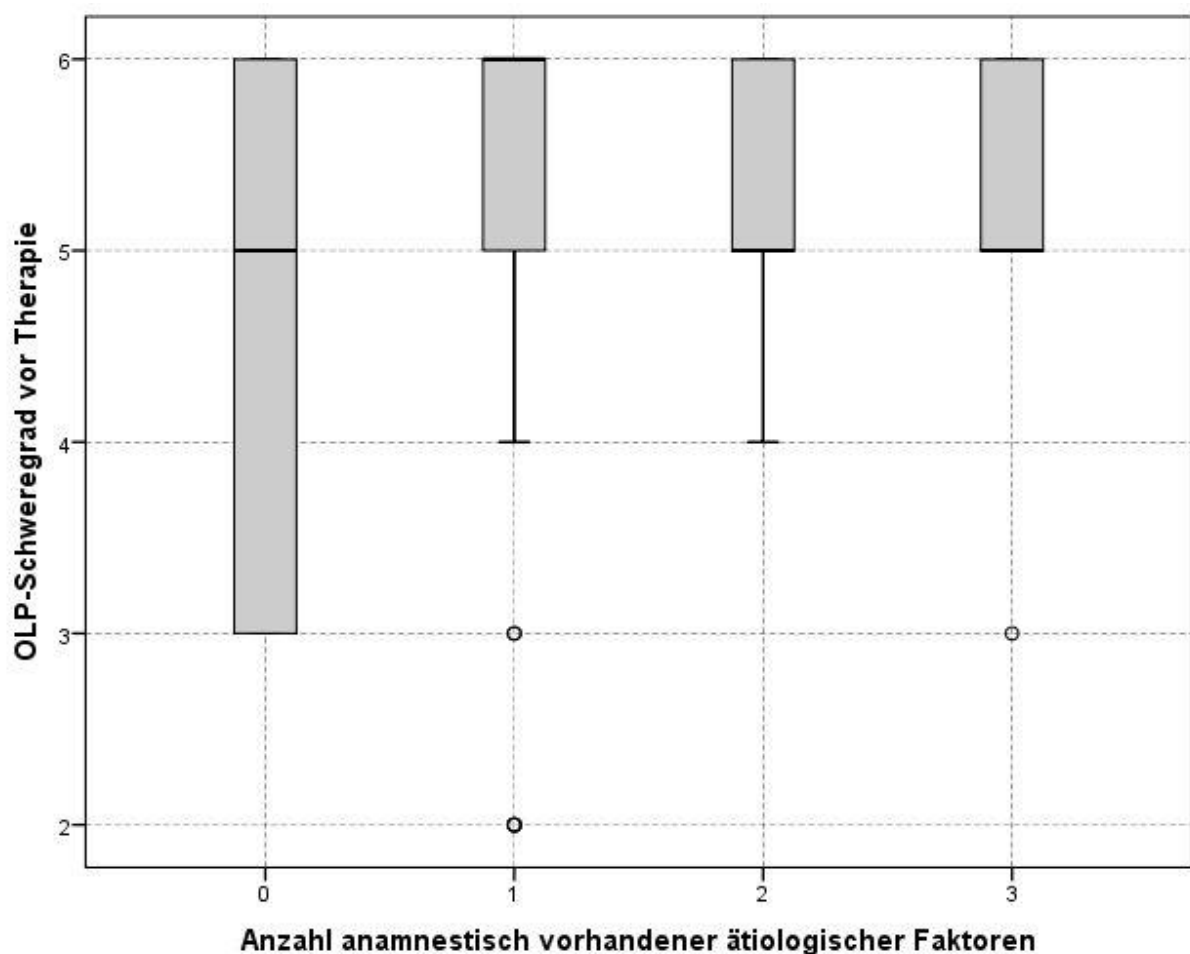
Sieben Frauen gaben an, eine Hormonsubstitutionstherapie zu erhalten. Eine Frau gab an, hormonelle Kontrazeptiva einzunehmen und eine weitere Patientin Schilddrüsenhormone.

Eine kleine Zahl von Patienten (13%) gab an, unter psychischem Stress zu stehen. Eine sehr kleine Zahl von Patienten gab an regelmässig zu rauchen (9%) oder Antidepressiva (7%) zu nehmen.

Folgende Zustände wurden als mögliche ätiologische Kofaktoren für OLP angenommen:

- Allergien und Medikamentenunverträglichkeiten (26%)
- Regelmässiger Konsum von NSAR (16%) oder Psychopharmaka (8%)
- Lebererkrankungen (3%)
- Patientenbericht von aktuell belastenden Stresssituationen (13%).

Die Anzahl dieser anamnestisch eruierten ätiologischen Faktoren wurden pro Patient erfasst. Bei genau 60% der Patienten waren mindestens einer und bei 18% mindestens zwei ätiologische Faktoren in der Anamnese zu finden. Obwohl ein grosser Teil der mildereren OLP-Verläufe in der Patientengruppe „ohne ätiologische Faktoren“ zu finden war (Abbildung 13), konnte die Hypothese statistisch nicht bestätigt werden, dass die Anzahl ätiologischer Faktoren mit dem OLP-Schweregrad korreliert (Spearman  $p = 0,54$ ).



**Abb. 13.** Boxplot-Diagramm des OLP-Schweregrades als Zeichen- plus Symptomskala dargestellt (Y-Achse) je nach Anzahl der ätiologischen Faktoren (X-Achse).

## 6.2 Klinischer Befund

Die klinische stomatologische Diagnose eines Lichen planus sowie dessen Klassifikation war für alle Untersuchten vor Therapiebeginn bekannt.

### 6.2.1 OLP-Formen

Eine Übersicht der prozentualen Aufteilung der verschiedenen symptomatischen OLP-Formen liefert die Tabelle 12.

OLP-Form	Anzahl Patienten (n=100)				Durchschnittsalter (SD)
	Gesamt	Frauen	Männer	Hautbeteiligung	
<b>Bullös</b>	3	3	0	0	52,7 (±13,0)
<b>Atrophisch</b>	32	24	8	4	53,6 (±12,4)
<b>Erosiv/ulzerativ</b>	65	45	20	27	57,9 (±13,0)

**Tab. 12.** Prozentuale (n=100) Aufteilung der OLP-Formen in Bezug auf die Variablen Geschlecht, Hautbeteiligung und Durchschnittsalter.

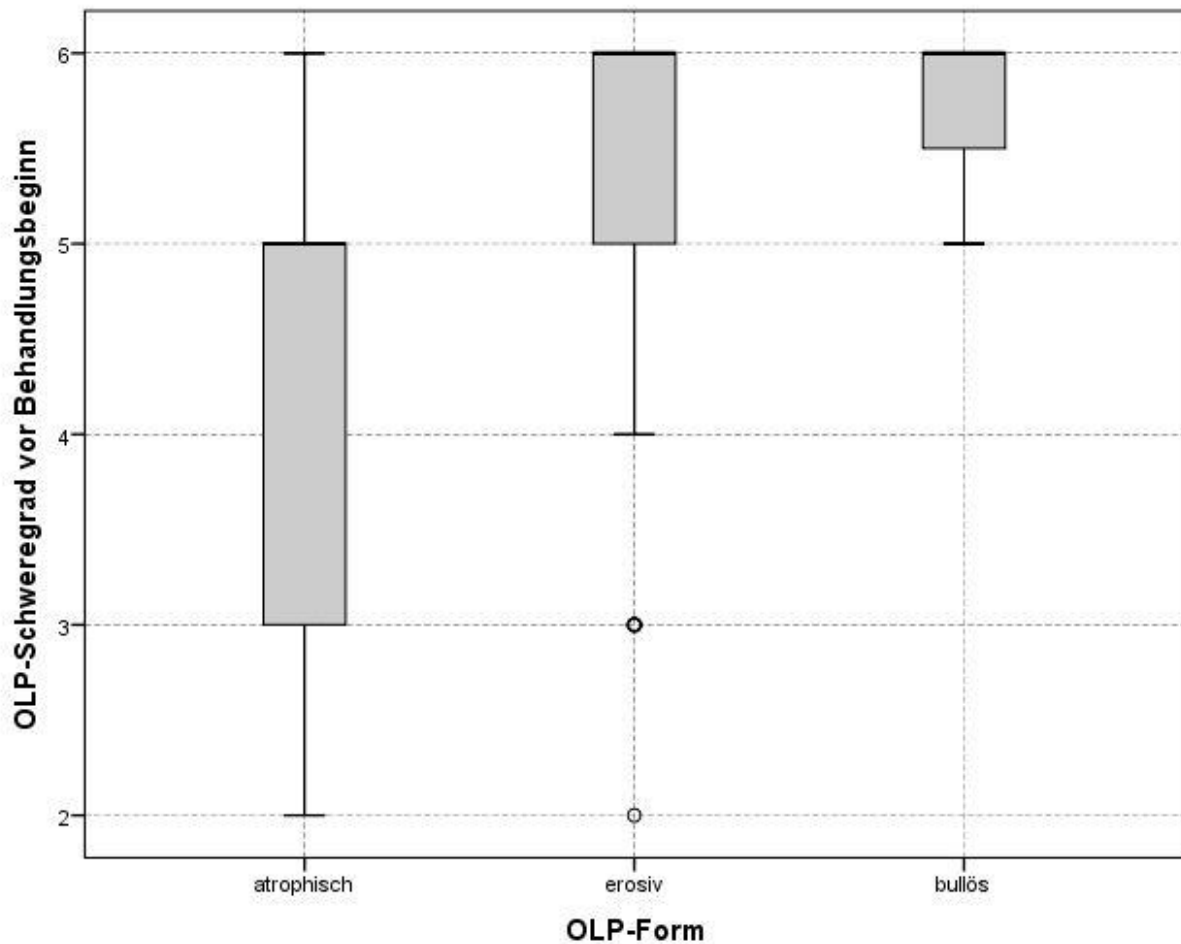
Männer sind in allen Untergruppen eindeutig weniger vertreten als Frauen. Die Patienten mit einer bullösen Form des OLP waren im Durchschnitt die jüngsten und die mit ulzerativen Läsionen die ältesten.

Unter den symptomatischen OLP-Formen war die ulzerative Form die häufigste, gefolgt von den atrophischen Läsionen. Blasenbildende Läsionen waren hingegen selten.

Der OLP-Schweregrad wurde anhand der Zeichen- plus Symptomskala gemessen, die zum Zeitpunkt vor der Betamethason-Therapie von einem Minimum-Wert von zwei bis zu einem Maximum-Wert von sechs reichte und im Durchschnitt 4,98 (± 1,21) betrug. Die erosiven und bullösen Formen wiesen einen statistisch signifikant höheren Schweregrad, als die atrophischen Formen auf (Tabelle 13 und Abbildung 14, Spearman-Test  $p < 0.001$ ).

OLP-Form	Schweregrad vor Therapie - Durchschnittswert (SD)
Atrophisch	4,38 (± 1,26)
Erosiv	5,25 (± 1,10)
Bullös	5,67 (± 0,57)

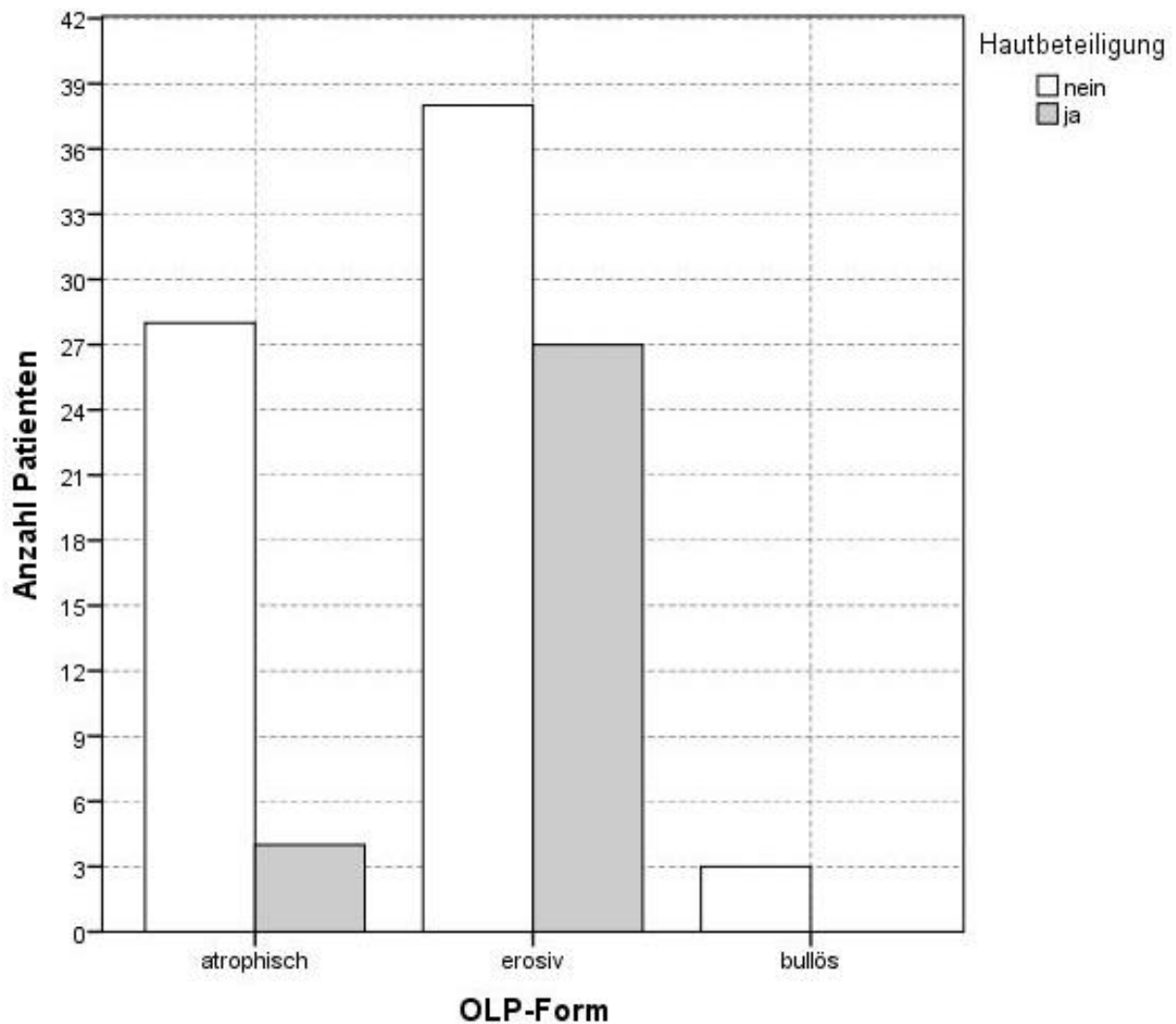
**Tab. 13.** Schweregrad unterschiedlicher OLP-Formen vor Therapiebeginn.



**Abb. 14.** Boxplots zur grafischen Darstellung der Streuung des OLP-Schweregrades (Y-Achse) auf die drei symptomatischen OLP-Formen (X-Achse) unterteilt.

Eine Hautbeteiligung konnte entweder durch gezielte Befragung, vorhandene Arztberichte oder eine direkte Untersuchung bei fast einem Drittel (31%) der Patienten festgestellt werden. Die Hautbeteiligung war bei den erosiven Formen statistisch signifikant häufiger anzutreffen (41,5%), als bei den atrophischen Formen (12,5%) (Abbildung 15, Chi-Quadrat-Test  $p = 0,007$ ).





**Abb. 15.** Balkendiagramm zur grafischen Darstellung der Häufigkeit der Hautbeteiligung (Y-Achse) unter den verschiedenen OLP-Formen (X-Achse).

Der durchschnittliche Schweregrad vor Behandlungsbeginn für Frauen und Männern war nahezu gleich (jeweils 4,96 und 4,99).

Patienten mit einem generalisierten LP zeigten einen erhöhten anfänglichen Schweregrad der intraoralen Läsionen (5,3), als Patienten ohne extraorale Manifestationen (4,8) (Abbildung 15; Mann-Whitney-Test  $p = 0,01$ ).

### 6.2.2 OLP-Lokalisation

Obwohl bei den meisten Patienten die Läsionen an mehreren Orten simultan auftraten und zwar bilateral (94%), wurde für jeden Patient die am schwersten betroffene Lokalisation ermittelt. Fast zwei Drittel der untersuchten OLP-Patienten litten an einer erosiven Form (65%).

Die erosiven Stellen waren wiederum am häufigsten (43%) auf der beweglichen Mundschleimhaut des Planum buccale, des Vestibulums und des Trigonum retromolare lokalisiert. Diese drei Lokalisationen wurden in der Lokalisation-Gruppe „Wange“ zusammengefasst. Fast genauso häufig und auch meistens beidseitig waren die Hauptläsionen auf der befestigten Gingiva lokalisiert. Interessanterweise waren die Läsionen auf der Zunge meistens ulzerativ, während die insgesamt weniger häufigen atrophischen Läsionen prozentual eher im Bereich der Gingiva anzutreffen waren. Die sehr seltenen bullösen Läsionen waren alle gingival lokalisiert.

Einseitige Befunde, die in der Regel bei lichenoiden Läsionen vorkommen, waren rar (6%) und entweder im Bereich der Wangen (3%) oder der Gingiva (3%) lokalisiert.

OLP-Lokalisation	Anzahl OLP-Patienten (n=100)				
	Gesamt	Atrophisch	erosiv	Bullös	Beidseitig
<b>Planum buccale, Vestibulum</b>	43	14	29	0	40
<b>Trigonum retromolare</b>					
<b>Befestigte Gingiva</b>	39	15	21	3	36
<b>Zunge</b>	12	2	10	0	12
<b>Gaumen</b>	4	1	3	0	4
<b>Lippe</b>	2	0	2	0	2

**Tab. 14.** Übersicht über die Lokalisation der schwersten Form unter Berücksichtigung der OLP-Klassifikation und der Symmetrie des gesamten klinischen Befundes.

Eine kleine Anzahl von Patienten zeigte bei der ersten stomatologischen Untersuchung eindeutige Paraunktionszeichen (17%), wie Zungen- oder Wangenpressen, zahlreiche Schliffacetten und eine auf Palpation schmerzhaft Kaumuskulatur. Genau bei dieser kleinen Patientengruppe waren entweder die Zunge oder die Wangen statistisch signifikant häufiger betroffen als andere Lokalisationsorte (Chi-Quadrat-Test,  $p = 0,02$ ). Insbesondere wurden während der ersten Konsultation eindeutige Paraunktionszeichen bei über zwei Drittel der Patienten (71,4%) festgestellt, deren schwerste OLP-Form an der Zunge lokalisiert war.

Die Korrelation zwischen Parafunktionen und OLP-Lokalisation auf der Wange, zum Beispiel beim Wangenpressen ist weniger auffällig, als für die Zunge beim Zungenpressen. Nur 30% der Patienten, die ihre schwerste Form in der Wangenregion aufwiesen, zeigten auch eine deutliche Paraunktions-Aktivität.

Dazu muss erwähnt werden, dass in der Lokalisation-Gruppe „Wange“ nicht nur das Planum buccale, sondern auch die Regionen des Trigonum retromolare, des Vestibulums und der beweglichen Schleimhaut in der Nähe der Processi alveolares miterfasst wurden.

### 6.3 Histologischer Befund

Bei 97 Patienten wurde die Diagnose histologisch bestätigt und bei 82 eine immunhistochemische Analyse durchgeführt. Bei drei Patienten war das biopsierte Material nicht beurteilbar. In der Tabelle 15 sind die analysierten histologischen Merkmale der histologischen Untersuchung mit ihrer relativen Häufigkeit aufgelistet. Ermittelt wurden: ein subepitheliales, vorwiegend lymphozytäres Infiltrat bei 93, eine Apoptose der Keratinocyten bei 76 (20 davon mit deutlichen „civatte bodies“) und eine Parakeratose bei 85 der untersuchten Biopsien. Ein typisches histologisches Merkmal, wie sägezahnartige Reteleisten wurde in den histologischen Berichten, trotz histologischer Diagnose eines OLP, bei nur 20 Präparaten beschrieben.

Als immunhistochemische Methode wurde eine direkte Immunfluoreszenz durchgeführt, die bei 34 Biopsien mit einem positiven Ergebnis im Sinne von Ablagerungen von Immunglobulinen und des Komplements C3 ausfiel.

Histologisches OLP-Merkmal	relative Häufigkeit (%)
Abwesenheit von Zelldysplasien und –atypien	93,8
Subepitheliales lymphozytäres Infiltrat	95,9
Apoptotische Keratinozyten, vakuolige Degeneration, „civatte bodies“	77,3
Sägezahnartige Reteleisten	20,6
Hyper- oder Parakeratose	87,6
Positive direkte Immunfluoreszenz	41,4

**Tab. 15.** Relative Häufigkeit der analysierten histologischen OLP-Merkmale in Prozent.

Für den OLP untypische Merkmale, die eher für eine lichenoiden Läsion sprechen, fanden sich in vier histologischen Berichten, die auf vorhandene Zelldysplasien und zwei weitere auf Zellatypien hinwiesen. In 23 Fällen wurde ein heterogenes Infiltrat mit Beimischung von Plasmazellen und eosinophilen Granulozyten beschrieben.

Es wurde geprüft ob diese zwei untypischen histologischen Merkmale eine positive Korrelation zu den differentialdiagnostischen Merkmalen einer oralen lichenoiden Läsion (OLL), beziehungsweise lichenoiden Reaktion (OLR), wie einem unilateralen Befund oder Medikamenteneinnahme von NSAR oder Psychopharmaka aufwiesen. Die Hypothese konnte nicht bestätigt werden (Chi-Quadrat-Test  $p > 0,2$ ).

#### 6.4 Betamethason-Therapie

Beschwerden und Schmerzen waren die häufigste Indikation für eine topische Therapie mit Kortikosteroiden. Diese medikamentöse Behandlung wurde bei wenigen Patienten auch trotz Beschwerdefreiheit, aufgrund des schweren Ausmasses der Erosionen, angewendet. Bei einer Patientin mit einem atrophischen gingivalen Lichen im Frontzahnbereich war die Indikation zudem aufgrund der störenden Ästhetik gegeben.

Die meisten Patienten (64) bekamen wasserlösliche Tabletten zum Spülen verschrieben (Betnesol®). Neunzehn weitere Patienten wurden mit einem Gel behandelt (12 mit Diprosis® und 7 mit Diprolen®). Elf Patienten wurden instruiert, sowohl mit Betnesol® zu spülen als auch in bestimmten Bereichen das Gel direkt zu applizieren. Bei sechs Patienten erfolgte die gingivale Applikation des Gels mittels einer Tiefziehschiene, die als Medikamententräger diente.

Während 35 Patienten schon vorbehandelt waren, benötigten 68 Patienten nach einer ersten Behandlungsphase von maximal acht Wochen eine weitere Erhaltungstherapie.

Die empfohlene Anzahl an Applikationen reichte je nach Erkrankungsschweregrad von einmal bis sechsmal pro Tag. Der Mittelwert der Anzahl an Applikationen am Tag, unabhängig von der Applikationsform, betrug 3,26 in der ersten Behandlungsphase und 2,37 bei den 68 Patienten die eine Erhaltungstherapie erhielten.

Die Anzahl täglicher Applikationen für die Patienten, welche eine Erhaltungstherapie benötigten, ist statistisch signifikant kleiner als die während der Haupttherapie (Mann-Whitney-Test  $p < 0,001$ ).

Als aktive Behandlungsdauer wurde die Zeit seit Therapiebeginn (T0) definiert, die man benötigte um das beste Therapieergebnis (Zeitpunkt TX) zu erzielen. Durchschnittlich betrug diese aktive Behandlungszeit 2,8 Monate, was elf bis zwölf Wochen entspricht (95%-C.I.: 2,3-3,6 Monate). Der Medianwert liegt bei acht Wochen. Vier Patienten wurden jeweils fünfzehn, zwölf, zehn und neun Monate lang therapiert.

Die Kontrollen unmittelbar nach der kortikoidalen Therapie (Kurzzeitkontrolle T1) fanden innerhalb von einer bis acht Wochen, im Durchschnitt nach 4,3 Wochen (95%-C.I.: 3,7-4,6 Wochen) statt. Sieben Patienten kamen nicht zur vereinbarten Kontrolle, erschienen jedoch zum Recall-Termin.

Im Fall einer Weiterbehandlung nach der Kurzzeitkontrolle wurde meistens die gleiche Applikationsform beibehalten. Nur bei 14,7% der weiterbehandelten Patienten wurde eine abweichende Applikationsform gewählt: acht Patienten wechselten von der Spülung zum Gel oder umgekehrt und bei weiteren zwei wurde eine Schiene zur besseren Applikation angefertigt.

Die Recall-Untersuchung (Langzeitkontrolle T2) fand für 81 Patienten im Durchschnitt 11,7 Monate nach dem Therapiebeginn statt (95%-C.I.: 9,91-13,54 Monate, Medianwert 9 Monate). Für neunzehn Patienten sind keine Langzeitergebnisse bekannt. Hier wurde bei der Kurzzeitkontrolle T1 kein Behandlungsbedarf festgestellt und je nach klinischem Befund ein Kontrolltermin in sechs oder zwölf Monaten empfohlen. Diese Patienten erschienen jedoch zu den vorgeschlagenen Recall-Terminen nicht.

Eine zusammenfassende Beschreibung der Gesamtwirkung von Betamethason bezüglich der Symptome und des klinischen Erscheinungsbildes wurde dank der Aufzeichnung und Kategorisierung des Arzteintrages zum Kontrolltermin zum Zeitpunkt TX mit der gleichen Skala (Tabelle 9, Seite 49) ausgewertet, die zur Auswertung zusätzlicher Therapien Verwendung fand (Tabelle 16):

#### OLP-Verlauf durch Betamethason-Therapie (n=100)

Verbesserungsgrad (Klinischer Befund)		Anzahl
2	Abgeheilte Läsionen, regredientes Erythem	56
1	Kleinere Läsionen	26
0	Unverändert	15
-1	Grössere / neue Läsionen	3
Verbesserungsgrad (Symptome)		Anzahl
2	„Viel besser“	58
1	„Besser“	24
0	„Gleich“	11
-1	„Schlechter“	7

**Tab. 16.** Entwicklung des klinischen Befundes und der Symptome unter Betamethason-Therapie.

Insgesamt ist eine Verbesserung der klinischen Symptome und Zeichen bei 82% der mit Betamethason behandelten Patienten in dieser Studie zu verzeichnen. Bei den Patienten, die ein unverändertes klinisches Erscheinungsbild zeigten, gab es die Tendenz, die Situation subjektiv als Verschlechterung anzugeben.

Methodisch fand die retrospektive Auswertung dieser Ergebnisse nicht zu einem vordefinierten Zeitpunkt, sondern zur Nachkontrolle, welche im Verlauf der Behandlung die besten Resultate lieferte. Aus diesem Grund darf man schlussfolgern, dass für 18% der Patienten die Therapie mit Betamethason nicht hilfreich beziehungsweise unwirksam war.

Insgesamt konnten sowohl innerhalb der diagnostizierten OLP-Formen als auch der unterschiedlichen verwendeten Applikationsformen keine Unterschiede beim OLP-Verbesserungsgrad festgestellt werden. Die einzige Auffälligkeit war, dass bei allen drei Patienten, die im Verlauf der lokalen Therapie neue erosive Läsionen in der Wangenregion entwickelten, zu Beginn der Therapie eine Hautbeteiligung festgestellt wurde.

In der Tabelle 17 werden die Durchschnittswerte des OLP-Schweregrades vor Behandlungsbeginn ( $T_0$ ), bei der Kurzzeit- ( $T_1$ ) und Langzeitkontrolle ( $T_2$ ) angegeben. Dabei wurden auch Daten der Patienten verwendet, die nur zum Zeitpunkt  $T_1$  oder  $T_2$  erschienen.

<b>OLP- Schweregrad (Zeichen- plus Symptomskala)</b>			
	<b><math>T_0</math> (n=100)</b>	<b><math>T_1</math> (n=93)</b>	<b><math>T_2</math> (n=81)</b>
Durchschnittswert (SD) aller untersuchten Patienten	4,98 ( $\pm 1,21$ )	2,61 ( $\pm 1,49$ )	2,15 ( $\pm 1,59$ )

**Tab. 17.** OLP-Schweregrad vor Therapiebeginn ( $T_0$ ), bei der Kurzzeit- ( $T_1$ ) und Langzeitkontrolle ( $T_2$ ). Angabe der resultierenden Durchschnittswerte infolge der deskriptiven Analyse *aller* vorhandenen Patientendaten dieser Studie.

Wird nicht die Beschreibung des besseren Behandlungsergebnis zu einem beliebigen Zeitpunkt während der Therapie, sondern der Verlauf des OLP-Schweregrades innerhalb zeitlichen Rahmenbedingungen ( $T_1$  und  $T_2$ ) als Mass für die Wirkung der Betamethason-Behandlung verwendet, ergibt sich für die 74 Patienten, die sowohl bei der Kurzzeit- als auch bei der Langzeitkontrolle erschienen (Tabelle 18), unabhängig von der Applikationsform und der ursprünglichen diagnostizierten Form, eine statistisch signifikante Verbesserung der Zeichen und Symptomskala, sowohl bei der Kurzzeit- als auch bei der Langzeituntersuchung. Bei der Kurzzeitkontrolle nach Betamethason-Therapie ergab sich eine Reduktion des OLP-Schweregrades von 5,19 (S.D.  $\pm 1,1$ ) vor Therapiebeginn auf 2,72 (S.D.  $\pm 1,4$ ). Der Unterschied wurde als statistisch signifikant bewertet (Wilcoxon-Test,  $p < 0,0001$ ).

Eine deutliche Verbesserung des Schweregrades war auch bei der Langzeitkontrolle mit einer Reduktion auf 2,23 im Vergleich zum Anfang zu verzeichnen (S.D.  $\pm 1,6$ ; Wilcoxon-Test,  $p < 0,0001$ ). Die Verbesserung zwischen den Resultaten nach kurzzeitiger Therapie und denen bei der Recall-Untersuchung wurde auch als statistisch signifikant bewertet (Wilcoxon-Test,  $p < 0,01$ ).

#### Entwicklung des OLP- Schweregrades (Zeichen- plus Symptomskala)

	T <sub>0</sub> (n=74)	T <sub>1</sub> (n=74)	T <sub>2</sub> (n=74)
Durchschnittswert (SD) der Patienten, die zu beiden Nachkontrollen erschienen	5,19 ( $\pm 1,09$ )	2,72 ( $\pm 1,40$ )	2,23 ( $\pm 1,61$ )

**Tab. 18.** OLP-Schweregrad vor Therapiebeginn (T<sub>0</sub>), bei der Kurzzeit- (T<sub>1</sub>) und Langzeitkontrolle (T<sub>2</sub>). Angabe der resultierenden Durchschnittswerte infolge der deskriptiven Analyse der Daten der *Patienten mit vollständigen Datensätzen*. Diese Daten wurden für die statistische Auswertung verwendet.

Um die Wirksamkeit der Behandlung weiter zu analysieren, wurden die Patienten in drei Gruppen aufgeteilt. Jede Gruppe umfasste die Patienten, bei denen im Laufe der Behandlung eine Verbesserung des Schweregrades von jeweils null bis eins (1. Gruppe), zwei bis drei (2. Gruppe) und vier bis sechs (3. Gruppe) festgestellt wurde. Für die erste Gruppe wird die Wirksamkeit der Behandlung als ungenügend, für die zweite Gruppe als genügend und für die dritte Gruppe als gut eingestuft (Tabelle 19).

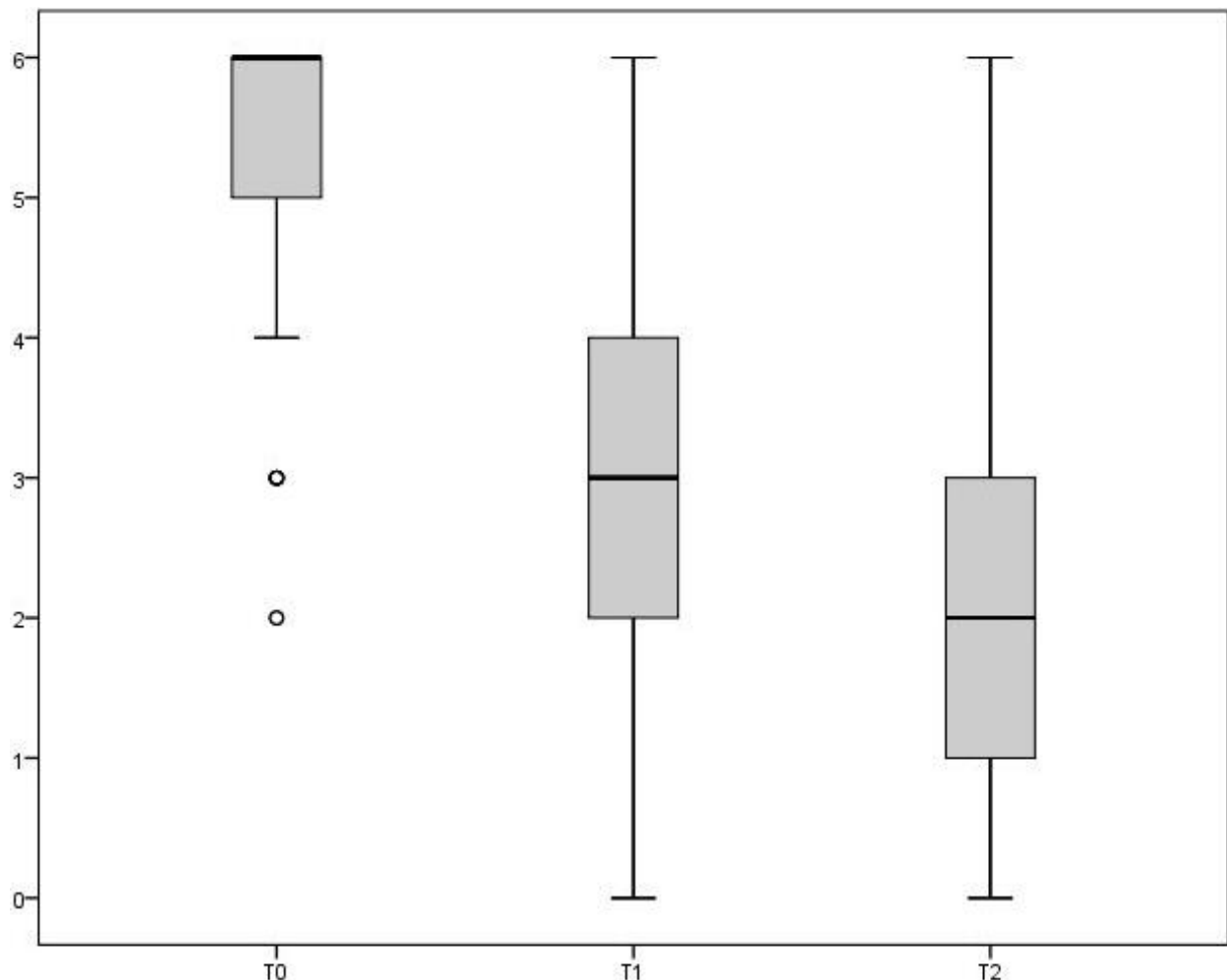
	Schweregrad-Veränderung		
	0 – 1	2 – 3	4 – 6
Kurzzeitkontrolle (n=93) im Vergleich zum Behandlungsbeginn	22,5%	57%	20,5%
Langzeitkontrolle (n=81) im Vergleich zum Behandlungsbeginn	21%	42%	37%

**Tab. 19.** Prozentuale Häufigkeiten der gruppierten Schweregrad-Veränderungswerte bei der Kurzzeit- und Langzeitkontrolle im Vergleich zum Anfangswert.

Obwohl eine andere Bewertungsskala verwendet wurde, stimmen die Daten mit denen der Tabelle 16 sehr gut überein: betrachtet man die kurzfristigen und die langfristigen Ergebnisse der Behandlung, war diese bei nahezu 80% der Patienten genügend oder gut. Während zum Zeitpunkt der Kurzzeitkontrolle eine Besserung von zwei bis drei Punkten deutlich überwog, verschob sich bei der Langzeitkontrolle das Verhältnis zugunsten der Patienten, die eine Besserung von mehr als vier Punkten erfuhren.



Bei der Langzeitkontrolle dürften folgende approximativen Zahlen nach einer Betamethason-Behandlung erwartet werden: bei 40% der Patienten ein erfolgreiches, bei weiteren 40% ein befriedigendes und bei 20% ein unbefriedigendes Behandlungsergebnis.



**Abb. 16.** Darstellung mittels Box Plots der Zeichen- plus Symptomskala (Y-Achse) zu den Zeitpunkten  $T_0$  (vor Betamethason-Therapie),  $T_1$  (Kurzzeitkontrolle nach Betamethason-Therapie) und  $T_2$  (Langzeitkontrolle nach Betamethason-Therapie). Kreise: Ausreisser. Fett markierter Strich: Medianwert.

Die Patienten, die nach der Kurzzeitkontrolle keiner weiteren Medikation bedurften und trotzdem zum Recall erschienen waren, zeigten zum Zeitpunkt der Langzeituntersuchung durchschnittlich einen geringeren Schweregrad-Wert (1,62; S.D:  $\pm 1,93$ ) als die Patienten, die einer Medikation bedurften (2,25; S.D:  $\pm 1,51$ ). Der Unterschied in den Mittelwerten war jedoch nicht signifikant (Wilcoxon-Test  $p > 0,1$ ).

Den Kontakt mit der Läsion vorausgesetzt, war die Applikationsform für den Therapieerfolg klar von untergeordneter Bedeutung. Die Hypothese, dass statistisch signifikante Schweregrad-Unterschiede nach Therapie zwischen den verschiedenen Applikationsformen vorhanden sind, wurde sowohl für die Kurzzeit- als auch für die Langzeitergebnisse deutlich verworfen (Friedmann-Test,  $p > 0.5$ ).

In der Tabelle 20 wird der Verlauf des OLP-Schweregrades unter Berücksichtigung der verwendeten Applikationsformen dargestellt. Die Gruppen „Spülung“ sowie „Gel und Spülung“ zeigen die grösste Streuung der Werte, während die Gruppe „Gel“ und insbesondere „Schiene“ eine geringere Streuung der Werte zeigen. Ein Grund dafür ist in der kleineren Patientenzahl der Gruppe „Gel“ und „Schiene“ zu finden.

Im Allgemeinen war zu beobachten, dass wiederum bei den Gruppen „Spülung“ und „Gel und Spülung“ die Werte bei der Langzeitkontrolle eine breitere Streuung aufwiesen, als bei der Kurzzeitkontrolle. Mit der Applikationsform „Schiene“ wurde gleich bei der Kurzzeitkontrolle eine Besserung des Medianwertes von vier Stufen in der Zeichen- plus Symptomskala erreicht. Die anderen Darreichungsformen erzielten hingegen eine Besserung von drei Stufen, um sich zur Recall-Untersuchung um eine weitere Stufe zu verbessern. Bei der Langzeitkontrolle gab es zwischen den vier Gruppen bei den Medianwerten keine Unterschiede mehr.

<b>OLP- Schweregrad (Zeichen- plus Symptomskala)</b>			
	<b>T<sub>0</sub> (n=74)</b>	<b>T<sub>1</sub> (n=74)</b>	<b>T<sub>2</sub> (n=74)</b>
Gel	4,88 (±1,32)	2,24 (±1,68)	2,00 (±1,41)
Spülung	5,08 (±1,16)	2,76 (±1,54)	2,53 (±1,67)
Schiene	5,33 (±1,21)	2,33 (±0,52)	1,88 (±0,83)
Gel und Spülung	5,27 (±1,10)	2,55 (±1,29)	2,43 (±2,07)

**Tab. 20.** Entwicklung des OLP-Schweregrades je nach verwendeter Applikationsform. Angabe der Durchschnittswerte und der Standardabweichung (SD).

Im Laufe der Betamethason-Therapie wurde bei sechs Patienten die klinische Verdachtsdiagnose eines mit Candida superinfizierten OLP gestellt. Bei vier Patienten konnte eine Candida-Infektion mit dem Microstix®-Test nachgewiesen werden. In einem Fall hatte man aufgrund eines bereits vorhandenen Arztberichtes auf den Microstix®-Test verzichtet.

Bei einem weiteren Patienten war die Diagnose durch die Biopsie bereits gegeben. Sechs Patienten berichteten von durch Kortison verursachten systemischen Nebenwirkungen. Erhöhte Müdigkeit, Verdauungsprobleme, Gewichtszunahme, Magenulkus und Blutdruckerhöhung waren die vermuteten Nebenwirkungen, obwohl ein diagnoseunterstützender ärztlicher Bericht nur bei einer Patientin vorlag, der über einen leichten Anstieg des Blutzuckers berichtete. Diese Patientin war die einzige, die sowohl lokale (Candida) als auch systemische Nebenwirkungen aufzeigte.

Die Anzahl täglicher Applikationen war bei den Patienten, die im Laufe der Behandlung keine Nebenwirkungen zeigten, deutlich geringer (3,07 S.D:  $\pm 1,51$ ) als in den Gruppen, bei denen entweder lokale (5,20 S.D:  $\pm 1,30$ ) Nebenwirkungen festgestellt wurden oder systemische Nebenwirkungen (4,50 S.D:  $\pm 1,30$ ) vermutet wurden. Diese Unterschiede sind statistisch signifikant (Friedmann-Test  $p < 0,01$ ).

## 6.5 Weitere Therapien

Die Betreuungsdauer wurde als die Zeit zwischen Diagnose und letzter Kontrolle definiert und betrug durchschnittlich 29 Monate (95%-C.I.: 21,1-37,0 Monate). Ein Grossteil der Patienten war zum Zeitpunkt der letzten Kontrolle seit zwei bis drei Jahren im Recall-System, das regelmässigen halbjährlichen Kontrollen vorsieht. Bei einem Patienten war die Erkrankung seit 24 Jahren bekannt und bei vier weiteren Patienten seit mehr als zehn Jahren. Der Medianwert der Betreuungsdauer (13 Monate) zeigte im Unterschied zum Durchschnittswert, dass wenige Extremausreisser die Resultate nach oben verschiebten.

Während dieser Betreuungszeit wurden neben der Therapie mit Betamethason bei 37 Patienten sowohl weitere medikamentöse Therapien als auch unterstützende Massnahmen getroffen. Als zusätzliche immunsuppressive medikamentöse Therapien wurden entweder ein stärkeres Steroid (Triamcinolon) oder ein Calcineurin-Inhibitor (Tacrolimus) verwendet. Tacrolimus wurde lokal appliziert und Triamcinolon entweder intraläsional injiziert oder topisch als Salbe angewendet.

Zu den unterstützenden Massnahmen zählten je nach Anamnese, klinischem Befund und weiterem Krankheitsverlauf eine antimykotische Therapie, eine Prophylaxe-Intensivierung, eine Amalgamsanierung und die Eingliederung einer Tiefziehschiene zur Ausschaltung von Reizfaktoren aus der Dentition. Bei einer kleinen Patientenzahl wurde, meistens im Rahmen der Biopsieentnahme, die OLP-Läsion vollständig exzidiert. Eine Übersicht über diese bis jetzt erwähnten begleitenden therapeutischen Massnahmen liefert die Tabelle 21. Nur bei sieben Patienten fand mehr als eine begleitende Therapie-Massnahme statt.

Weitere Therapien:	Häufigkeit
<b>Chirurgische Therapie</b>	
Exzision	5
<b>Zusätzliche medikamentöse Therapie</b>	
Triamcinolon intraläsional	3
Triamcinolon lokal	6
Tacrolimus lokal	9
<b>Unterstützende Massnahmen</b>	
Amalgamsanierung	2
Antimykotika	6
Prophylaxe-Intensivierung	7
Reizausschaltung durch Schieneneingliederung	11

**Tab. 21.** Übersicht der neben der Betamethason-Therapie getroffenen therapeutischen Massnahmen während der gesamten Betreuungszeit.

Infolge der Exzision trat nach der normalen Wundheilungsphase eine deutliche Besserung bei vier der fünf Patienten auf. Bei einem Patienten kam es zu einer Wundheilungsstörung mit konsekutiver Verschlimmerung der Symptome.

Neun Patienten mit schweren ulzerativen OLP-Läsionen wurden zusätzlich im Laufe der Betreuungszeit mit Kenacort-Orobase® behandelt. Während bei sechs dieser Patienten Triamcinolon intraläsional in die Wange injiziert wurde, bekamen drei weitere Patienten Triamcinolon zur topischen Applikation jeweils für die Zunge, die Gingiva und die Wange. Infolge dieser Therapie wurden bei neun Patienten keine systemischen oder lokalen Nebenwirkungen festgestellt. Wegen der kleinen Fallzahl dieser Gruppen erschien eine statistische Auswertung nicht sinnvoll.

Neun Patienten wurden zusätzlich mit Tacrolimus behandelt. In der Regel handelte es sich um eine Tacrolimus-Salbe (Protopic®), die drei bis vier Mal täglich für ungefähr drei Wochen angewendet wurde. Klinisch verschwand die erosive Komponente des OLP bei fünf Patienten, während bei anderen zwei Patienten die erosiven Läsionen unmittelbar am Ende der immunsuppressiven Therapie kleiner waren. Bei einem Patienten blieb die Läsionsgrösse unverändert und bei einem weiteren Patienten kam es zu einer Verschlechterung der Symptome und einer Vergrößerung der erosiven Areale. Bei diesem Patienten lag ein dermatologischer Bericht vor, der einen schweren generalisierten OLP mit Befall der Unterarm- und Oberschenkelinnenseiten sowie der Genitalregion bestätigte. Bei keinem dieser neun Patienten wurden lokale oder systemische Nebenwirkungen infolge der Tacrolimus-Therapie festgestellt.

Die therapieunterstützenden Massnahmen führten zu einer Verbesserung der klinischen Zeichen und der Symptome bei fast 80% der Patienten. Sowohl die Plaque-Beseitigung durch eine professionelle Zahnreinigung als auch das Ausschalten von möglicherweise reizenden Füllungsmaterialien oder scharfen Kanten von zahnärztlichen Restaurationen mittels einer Tiefziehschiene erwiesen sich als erfolgreich. Insbesondere die Therapie mittels einer Tiefziehschiene zur Ausschaltung von dentalen Reizfaktoren führte zu einer kompletten Remission der erosiven Läsionen bei sechs Patienten (55%). Eine Amalgamsanierung fand bei zwei Patienten statt, führte aber nicht zur klinischen Verbesserung. Bei drei Patienten wurden Amphomoronal® Lutschtabletten und bei weiteren drei Diflucan® 50 mg für sieben bis zehn Tage parallel zur Betamethason-Therapie verschrieben. Diese antimykotische Therapie war bezüglich der Therapie des Candida-Infektes bei allen Patienten erfolgreich, indem die abwischbaren weissen Beläge verschwanden und eine regrediente Rötung festzustellen war. Durch die antimykotische Therapie kam es zu einer klinischen und einer subjektiven Verbesserung bei vier von sechs Patienten.

## 6.6 Maligne Transformation

Drei von hundert Patienten entwickelten aus einem ulzerativen oralen Lichen Planus ein Plattenepithelkarzinom. In diesen Fällen war der Lichen bereits seit jeweils 10, 17 und 24 Jahren diagnostiziert worden.

Das Durchschnittsalter von 73 Jahren dieser drei Patienten war deutlich höher als das der übrigen 97 Patienten. Zwei dieser Patienten waren Männer und in beiden Fällen lag ihr Alter ausserhalb des berechneten Konfidenzintervall (95%-C.I.). Die Frau war hingegen 56 Jahre alt. Anamnestisch waren in dieser Gruppe keine Besonderheiten zu verzeichnen, ausser dass ein Patient auch an einem kutanen LP litt und bei einem anderen Patienten eine Psoriasis diagnostiziert wurde.

Die Tumorlokalisation war unterschiedlich: Zungenunterseite, Lippeninnenseite und weicher Gaumen paramedian. Obwohl die Wangenregionen dieser Patienten beidseitig beteiligt waren, entwickelte sich an dieser Stelle kein Karzinom.

Die Karzinomdiagnose der ersten Patientin erfolgte im Rahmen des jährlichen Recalls nach erneuter Biopsie. Die in den vorangegangenen vier Jahren durchgeführten Biopsien, welche in der Region der späteren malignen Entartung (weicher Gaumen paramedian) entnommen wurden, lieferten zu keinem Zeitpunkt Anzeichen einer Dysplasie. Die Patientin wurde nachfolgend zur weiteren Therapie direkt an die Klinik für Mund-, Kiefer- und Gesichtschirurgie des Universitätsspitals Zürich überwiesen.

Der Patient, der an einem Tumor an der Zungenunterseite erkrankte, wurde uns von der Klinik für Dermatologie des Universitätsspitals Zürich überwiesen, um im Rahmen der interdisziplinären Sprechstunde den erosiven Lichen an der Zungenunterseite zu therapieren. Zum Zeitpunkt der Überweisung bestätigte die bereits entnommene Biopsie am Mundboden in der Nähe der Zungenunterseite die Diagnose eines erosiven Lichens, zeigte jedoch keine dysplastisch veränderten Zellen. In den folgenden sechs Monaten wurde eine lokale Therapie mit Betnesol®-Spülungen und später eine Behandlung mit Protopic®-Salbe verordnet. Diese Therapien, sowie das Eingliedern einer Schutzschiene, zeigten während der monatlichen Kontrollen keine wesentlichen Therapiefortschritte. Der Patient sagte dann die weiteren Kontrolltermine ab. Der Hausarzt überwies den Patienten daraufhin an die Klinik für Hals-Nasen-Ohren-Heilkunde des Universitätsspitals Zürich (Prof. Dr. P. Ott). Dort erfolgte eine weitere Biopsie, durch die die Diagnose eines Zungenkarzinoms gestellt wurde.

Die Erstdiagnose eines Lichens planus wurde beim dritten Patienten im Jahr 1980 gestellt. Nachdem er zu den vereinbarten Kontrolluntersuchungen nicht erschienen war, stellte er sich erst wieder 2001 in der Poliklinik für Orale Chirurgie aufgrund eines Brennen- und Trockenheitsgefühls an der Oberlippe vor. Es erfolgte eine Behandlung mit topischen Kortikosteroiden, da das klinische Bild nicht verdächtig aussah. Eine vorgeschlagene Verlaufsbioptie lehnte der Patient ab. Leider erschien der Patient in den folgenden Jahren zu den Terminen weiterhin unregelmässig und berichtete sowohl die Kenacort®- als auch die Betnesol®-Behandlung schlecht vertragen zu haben. Nachdem er sich wiederum 18 Monate nicht vorgestellt hatte, fand sich klinisch bei der Wiedervorstellung eine deutliche Veränderung im Bereich der Oberlippenschleimhaut und der Patient stimmte diesmal einer Biopsie zu. Diese ergab ein Oberlippenkarzinom. Die Weiterbehandlung erfolgte an der Klinik für Mund-, Kiefer- und Gesichtschirurgie des Universitätsspitals Zürich.

Besonders auffällig in der Karzinom-Gruppe war die fehlende Antwort auf die kortikoidale Therapie der OLP-Läsionen (Tab. 22), die anhand des verwendeten „Zeichen- plus Symptomskala“ besonders ersichtlich wird.

	<b>OLP-Schweregrad-Verbesserung</b>	
	<b>Kein Karzinom (n=97)</b>	<b>Karzinom (n=3)</b>
<b>Kurzzeitkontrolle</b>	1 ± 1,7	2,54 ± 1,19
<b>Langzeitkontrolle</b>	0,67 ± 1,15	3,04 ± 1,66

**Tab. 22.** Verbesserung des OLP-Schweregrades (Zeichen- plus Symptomskala) bei der Kurzzeit- und Langzeitkontrolle für die Gruppe, die kein Karzinom entwickelte und die Gruppe, deren OLP bösartig entartete.

Vier Patienten von 97 wiesen anfänglich in der Histologie dysplastische Zellen auf. Keiner dieser vier Patienten entwickelte in der folgenden Beobachtungszeit ein Karzinom. Die Kontrollen erfolgten zweimal jährlich für respektive sechseinhalb, sechs, fünfeinhalb und vier Jahren.

## 7 Diskussion

### 7.1 Patienten und Methode

Eine aktuelle Literaturübersicht [41] über die OLP-Prävalenz identifizierte unter 45 Publikationen die Studie von Axéll und Rundquist als die einzige klinische Studie, die geeignet war, korrekte OLP-Prävalenzdaten anzugeben [32]. Zur Ermittlung der Prävalenz wurden über 20'000 schwedische Einwohner aus verschiedenen städtischen und ruralen Gebieten untersucht. Die Kriterien waren unter anderem eine genaue demographische Beschreibung der Bevölkerung und der OLP-Patienten sowie die histologische Bestätigung der OLP-Diagnosen. In dieser Studie hatten unter allen OLP-Formen die atrophisch-erosiven und die bullösen Formen einen Anteil von bis zu 41,2% [32]. Weil OLP unter dem 15. Lebensjahr sehr selten vorkommt wurden die Daten der obengenannten Publikation aus Schweden mit den Weltbevölkerungsdaten von Smith [160] modifiziert. Das Resultat war, wie schon in der Literaturübersicht erwähnt, eine gesamte OLP-Prävalenz von 1,27%, und zwar von 0,96% bei Männern und 1,57% bei Frauen [41].

Eine retrospektiv-deskriptive Studie aus San Francisco berichtete über eine Fallzahl von 173 symptomatischen OLP-Patienten [14]. Eine Studie von der Universität Wuhan in China untersuchte retrospektiv vom Jahr 1963 bis zum 2003 insgesamt 328 atrophisch-erosive OLP-Patienten [22]. Bermejo et al. untersuchten in einer retrospektiven Langzeitstudie (1991 bis 2007) den Verlauf von 359 atrophisch-erosiven OLP-Patienten [15].

Für die vorliegende Studie wurden 231 Krankengeschichten analysiert. Darunter erwiesen sich einhundert als ein klinisch diagnostizierter OLP der erosiven Untergruppe (43,2%), eine Zahl die der wichtigsten epidemiologischen OLP-Studie sehr nahe kommt [32]. Die Unterscheidung in zwei OLP-Subtypen, nicht erosiver OLP (NEOLP) und erosiver (EOLP), wurde im Rahmen verschiedener klinischer kontrollierter Studien über die therapeutischen Effekte von Immunmodulatoren bereits verwendet [161-163]. Eine Unterteilung in „weisse“, welche die papuläre, die retikuläre und die plaqueförmige Form beinhalten, und „rote“ OLP-Läsionen, die atrophische und erosiven Formen beinhalten, ist auch häufig bei klinischen OLP-Studien anzutreffen [21, 35, 149].



Die Entscheidung die atrophisch-erosive Untergruppe allein retrospektiv zu untersuchen ergab sich aus der Tatsache, dass erst diese Untergruppe auch Beschwerden aufwies, die eine starke entzündungshemmende kortikoidale Therapie begründete. Die nicht-erosive-Untergruppe wurde als Kontrollgruppe aufgrund fehlender Medikation und dem stark unterschiedlichen klinischen Verlauf nicht aufgeführt.

### **7.1.1 Ein- und Ausschlusskriterien**

Auf die histologische Untersuchung zur Bestätigung der klinischen Diagnosen wird in der Literatur bei allen Studien sehr viel Wert gelegt. Trotzdem wird in mehreren Publikationen eindeutig empfohlen, die Diagnose des OLP nicht nur anhand der Histopathologie, sondern auch anhand der klinischen Zeichen zu stellen [50, 139, 164]. Obwohl die Anwesenheit von epithelialen Dysplasien von weiteren Autoren als OLP-Ausschlusskriterium definiert wird [145, 165], wurden solche Patienten in dieser Arbeit eingeschlossen. Diese Dysplasie-Patientengruppe wurde somit statistisch mit der Gruppe der OLP-Patienten, bezüglich möglicher maligner Entartung verglichen. Dieses Vorgehen erlaubte eine interessante Feststellung, auf die im Kapitel maligne Transformation näher eingegangen wird: kein Patient mit epithelialen Dysplasien entwickelte ein Karzinom, während alle Patienten, die ein Karzinom entwickelten, zum Zeitpunkt der histologischen Untersuchung keine epithelialen Dysplasien aufwiesen.

In dieser Dissertation wurden drei Patienten eingeschlossen, deren Biopsie nicht beurteilbar war, aber deren klinische Befunde eindeutig als OLP von einem Oberarzt oder vom Klinikleiter diagnostiziert wurden. Edwards und Kelsch weisen darauf hin, dass orale lichenoid Läsionen sehr ähnliche histologische Befunde aufweisen und dass die Beurteilung auch durch eine Candida-Superinfektion erschwert werden kann [166].

Deswegen muss differentialdiagnostisch viel Wert auf die Anamnese und den klinischen Befund gelegt werden. In einer häufig zitierten Studie unter der Leitung von Experten wie Silverman und Lozada-Nur wurde bei 24% der Patienten eine OLP-Diagnose ohne zwangsläufige Biopsie gestellt [14].

In dieser Dissertation stammten zwei von den drei nicht beurteilbaren Biopsien aus dem Bereich der Gingiva. Biopsien aus der Gingiva sind diagnostisch häufig unbrauchbar, weil die histologischen Merkmale durch eine nicht-spezifische chronische Entzündung verändert sein können. Es wurde daher empfohlen, möglichst andere Lokalisationsorte zu biopsieren [7]. Die histologischen Diagnosen stammen aus dem Pathologie-Institut für bioptische Diagnostik von Prof. Dr. Makek in Zürich, aus dem Institut für klinische Pathologie des Universitätsspitals Zürich sowie in wenigen Fällen aus anderen Einrichtungen, so dass nicht mit Sicherheit definiert werden kann, ob dieselben histologischen Kriterien angewendet wurden.

Die WHO gab im Jahr 1978 das beidseitige Vorkommen von retikulären oder papulären Läsionen als OLP-Diagnosevoraussetzung vor [139]. Im Gegensatz dazu dürfen atrophische und erosive Läsionen auch nur einseitig auftreten, wenn kontralateral weissliche Zeichnungen vorhanden sind. In der vorliegenden Studie wurden in den meisten Fällen beidseitig erosive Läsionen festgestellt (94%). Bei sechs Patienten war die erosive Läsion nur einseitig zu finden. Einen Befund der kontralateralen Seite konnte bei der retrospektiven Analyse dieser Dissertation nicht erfasst werden. Da orale lichenoidale Läsionen die Tendenz haben unilateral [167] und erosiv [45] aufzutreten, bleibt eventuell offen, ob es sich bei den sechs Patienten mit unilateralen erosiven Läsionen um OLL, OLP oder eine chronische ulzerative Stomatitis handelte. Histologisch ist nämlich eine klare Trennung zwischen lichenoiden Reaktionen und OLP-Läsionen kaum möglich [50]. Bei diesen sechs Patienten war die OLP-Diagnose bioptisch bestätigt. Eine aktuellere Literaturübersicht berichtet, dass selten auch einzelne isolierte erosive OLP-Läsionen der Zunge, des Gaumens oder der Lippe, möglich sind [52].

Die meisten prospektiven klinischen Studien, die die Wirkung gewisser Medikamente speziell untersuchen wollten, verwendeten strengere Ausschlusskriterien, wie die Einnahme von Medikamenten, die eine lichenoidale Reaktion hervorrufen konnten, Läsionen in unmittelbarer Nähe von Restaurationen, Hautbeteiligung, eine in den letzten Monaten stattgefundenen immunsuppressive Therapie und chronische Lebererkrankungen [110, 123].

Im Rahmen einer kontrollierten Doppelblindstudie wurden OLP-Patienten ausgeschlossen, deren letzte OLP-Medikation zwei Wochen nach lokaler Therapie und vier Wochen nach systemischer Therapie stattfand [135]. In der vorliegenden Arbeit wurde der OLP bei 35 Patienten mindestens schon einmal behandelt, jedoch betrug der zeitliche Abstand zwischen beiden Behandlungen mindestens acht Wochen. In der Regel bestand ein Recall-Intervall von mindestens 6 Monaten vor dem Therapiebeginn mit Betamethason.

### 7.1.2 Alter und Geschlecht

Das Durchschnittsalter der untersuchten Gruppen lag zum Zeitpunkt der OLP-Diagnose bei  $56,4 \pm 12,9$  Jahren. Das Alter erstreckte sich von 15 bis 89 Jahren. Diese Ergebnisse decken sich mit zahlreichen Publikationen. Auch bei der Geschlechterverteilung gab es mit 72 Frauen und 28 Männern (2,57:1) eine gute Übereinstimmung mit den epidemiologischen Daten (Tabelle 23). Alle Studien berichten von einer stark signifikanten Prävalenz von OLP bei Frauen im Gegensatz zu Männern.

	n	Durchschnittsalter	Frauen/Männer
<i>Bermejo-Fenoll et al. 2010 [15]</i>	550	56,3	3,29
<i>Carbone et al. 2009 [35]</i>	808	58,3	1,56
<i>Silverman et al. 1991 [31]</i>	214	54	2,44
<i>Xue et al. 2005 [22]</i>	674	50,4	1,93
<i>Thorn et al. 1988 [30]</i>	611	53	2,02
<i>Axéll et Rundquist 1987 [32]</i>	410	53	1,85
<i>Silverman et al. 1985 [20]</i>	570	52	2,03
<b>Vorliegende Dissertation</b>	<b>100</b>	<b>56</b>	<b>2,57</b>

**Tab. 23.** Durchschnittsalter und Geschlechterverteilung (Frauen/Männer-Verhältnis) bei OLP-Patienten nach verschiedenen Literaturquellen (n=Anzahl Patienten).

Das Durchschnittsalter der untersuchten Probanden dieser Dissertation war bei den männlichen (50,3 Jahre) niedriger als bei den weiblichen Studienteilnehmer (58,7 Jahre). Von sehr ähnlichen Ergebnissen berichten auch Eisen et al.: unter 723 OLP-Patienten war die Männer-Gruppe mit einem Durchschnittsalter von 47 Jahren 10 Jahre jünger als die Frauen-Gruppe [21].

### 7.1.3 Bewertungsmethode

Die Therapiebewertung beim oralen Lichen planus stützt sich auf den Verlauf klinischer Zeichen, wie Erythemintensität, Grösse der Ulzerationen, Ausdehnung der Streifenmusterung und auf den Verlauf klassischer Symptome, wie Schmerzintensität und Art der Beschwerden [109]. Die Effektivität der Betamethason-Therapie wurde in dieser Studie anhand der vom Autor vorgeschlagenen Zeichen- plus Symptomskala bewertet. Die Idee zur Auswertung des OLP-Schweregrades, die Zeichen- und die Symptomskala zu addieren und somit eine Skala zu verwenden, die von null bis sechs reichte, wurde aus der Studie von Chainani-Wu et al. bezüglich der Symptomskala komplett übernommen [14]. Der Index für die Zeichen wurde hingegen für die Auswertung des erosiven OLP modifiziert.

In der Tabelle 24 sind die Unterschiede der Auswertung der klinischen Zeichen ersichtlich. In dieser Dissertation wurde der Zeichenindex für die atrophisch-erosiven und die bullösen OLP-Läsionen angepasst, da klinisch eine komplette Remission der retikulären Zeichnung bei einem schweren erosiven OLP nur sehr selten auftritt. Der Unterschied lag hauptsächlich in der Verschiebung um einen Punkt. In dieser Dissertation galt als null eine retikuläre Zeichnung, die bei Chainani-Wu et al. als Schweregrad 1 bewertet wurde.

<b>Zeichenskala</b>	<b><i>Chainani-Wu</i> et al. 2001 [14]</b>	<b>Anpassung für „rötliche“ OLP-Formen</b>
0	Keine OLP Zeichen	Retikuläre Zeichnung
1	Retikulärer OLP	Leichte atrophische Areale, keine Erosionen
2	Atrophischer OLP	Grossflächige Atrophien oder wenige kleinflächige Erosionen
3	Erosiver OLP	Grossflächige Erosionen u./o. blasenförmige Läsionen

**Tab. 24.** Darstellung der Modifikationen der Zeichenskala, die in der Publikation von Chainani-Wu et al. verwendet wurde.

Da die Zuteilung von retrospektiv untersuchten Daten zu vordefinierten Schweregradwerten eine subjektive Einschätzung erfordert, die fehlerbehaftet ist, wurde zur Qualitätskontrolle bei 20 Patienten der methodische Fehler bestimmt.

Ein Jahr später wiederholte der Autor die Bestimmung des Schweregrades (Zeichen- plus Symptomskala) zu den Zeitpunkten „vor Therapie“, „Kurzzeitkontrolle“ und „Langzeitkontrolle“ anhand der Akteneinträge, um den Methodenfehler (MF) zu bestimmen. Dabei wurde die Formel nach Dahlberg [168] angewendet (Resultate in der Tabelle 25).

$$MF = \sqrt{\sum d^2 / 2n}$$

d = Differenz zwischen der ersten  
Messung und der Kontrollmessung  
n = Anzahl der untersuchten Patienten

Zeitpunkt	Methodenfehler (OLP-Schweregrad)
Vor Therapiebeginn (T <sub>0</sub> )	0,44
Kurzzeitkontrolle (T <sub>1</sub> )	0,89
Langzeitkontrolle (T <sub>2</sub> )	0,67

**Tab. 25.** Methodenfehler bei der Erfassung der Zeichen- plus Symptomskala zur Bestimmung des OLP-Schweregrades zu den Zeitpunkten T<sub>0</sub>, T<sub>1</sub> und T<sub>2</sub>.

Bezogen auf eine Spannweite der Zeichen- plus Symptomskala vor Therapiebeginn von zwei bis sechs, entspricht der Methodenfehler einem Wert von 11%. Bezogen auf eine grössere Spannweite von null bis sechs bei den Kontrollen, entspricht der Methodenfehler einem Wert von 14,8% (T<sub>1</sub>) und 11,1% (T<sub>2</sub>). Zusammenfassend muss für eine einzelne Messung, bei dem in dieser Studie gewählten Vorgehen zur Erfassung des OLP-Schweregrades, von einer Ungenauigkeit von ca. elf bis fünfzehn Prozent ausgegangen werden. Diese Tatsache bestätigt die Schwierigkeit, bei retrospektiven klinischen Studien genaue Daten zu erheben. Der Methodenfehler war zum Zeitpunkt T<sub>0</sub> am geringsten, da die Akteneinträge zu Beginn der Therapie bei der Diagnosestellung am genauesten waren und auch, weil die Spannweite der möglichen Messungen kleiner war (zwei bis sechs). Die Aktendokumentation im Verlauf der Behandlung wurde im Allgemeinen weniger präzise geführt, wobei gerade die Bestimmung des Schweregrades bei der Kurzzeitkontrolle am meisten Schwierigkeiten verursachte. Die Schweregradbestimmung bei der Langzeitkontrolle war weniger fehlerbehaftet.

Es wird vermutet, dass sich dieser Fehler bei der Datenauswertung mit einer grossen Patientenzahl ausgleicht. Bei der Bestimmung des Methodenfehlers war die Summe der Messungen bei allen zwanzig Patienten gleich und zwar sowohl bei der Anfangsuntersuchung, als auch bei der Kurz- und bei der Langzeitkontrolle. Die Fehler bei den einzelnen Messungen hatten sich bei wiederholten Messungen also im Mittel aufgehoben.

Die statistisch signifikante Korrelation zwischen verwendeter Zeichen- plus Symptomskala vor Betamethason-Therapie und die klinische Diagnose verschiedener OLP-Formen bei der ersten Konsultation (Tabelle 13, Abbildung 14, Seite 56-57) spricht nicht nur für eine gute Diagnosefindung, sondern auch für eine gute Sensitivität der Skala, die entsprechende Diagnose wiederzugeben.

Es stellt sich die Frage, ob die in dieser Dissertation angewendete Skala zur Schweregrad-Bestimmung sinnvoll ist, oder es andere Möglichkeiten zur Therapiebewertung gegeben hätte. In einer retrospektiven Studie mit 97 OLP-Patienten, die mit Fluocinolonacetonid behandelt wurden, wurde nach zwei Jahren die therapeutische Antwort in drei Kategorien bewertet: komplette, partielle und keine Remission, wobei eine partielle Remission als eine Verbesserung der Symptome bei noch vorhandenen leichten rötlichen Arealen bedeutete. Diese Bewertungsmethode lieferte unerwartet deutlich auseinander liegende Resultate bei zwei gleichen Medikamenten-Gruppen mit unterschiedlicher galenischer Form, was eine ungenaue Messmethode vermuten lässt [169].

Die in dieser Arbeit vorgeschlagene Skala ist besonders geeignet auch bei unpräzisen, jedoch grundsätzlich korrekten Angaben, wie dies bei retrospektiven Untersuchungen häufig der Fall ist, auf einfache Weise den OLP-Schweregrad zu bestimmen, was bei dem chronischen Verlauf des OLP besonders wichtig ist. Die Skala würde sich für den klinischen Alltag einer Schleimhautsprechstunde bei der Betreuung vieler OLP-Patienten besonders eignen, da keine metrischen Messungen der Grösse der Läsionen und keine komplizierte Umrechnung notwendig sind. Eine einfache Anamnese und eine kurz zusammenfassende Befundbeschreibung sind zur Erhebung der Zeichen- plus Symptomskala ausreichend, wobei eine fotografische Dokumentation unabdingbar ist. Diese Skala besteht aus zwei unabhängigen Teilen zur Erfassung von objektiven klinischen und subjektiven Symptomen des oralen Lichen planus.

Aus ärztlicher und aus Sicht des Patienten wird der Schweregrad getrennt voneinander bewertet. Die zwei unabhängigen Bewertungen werden am Schluss summiert mit dem Ziel ein genaueres Bild des OLP-Verlaufes zu liefern. Dieses Vorgehen war möglich aufgrund der an der chirurgischen Poliklinik etablierten Gewohnheit, bei jeder Kontrolluntersuchung subjektiv die Symptome und Beschwerden aus Sicht der Patienten zu erfassen, und objektiv die intraorale Manifestation zu beschreiben.

Weil die Therapieergebnisse beim Lichen planus oft keine vollständige Remission zeigen, ist neben der Ermittlung der subjektiven Symptome der Patienten auch die Erfassung der Intensität der weisslichen Färbung und des mukosalen Erythems von klinischer Bedeutung. Für die Erfassung der Beschwerden wäre ein Fragebogen mit visueller analoger Skala und spezifischen Fragen genauer gewesen [18]. Bei der Erfassung der OLP-Befunde wäre es im Rahmen einer prospektiven Studie möglich, mit einem klinischen Index, wie es von Bethke und Reichart vorgeschlagen wurde (Tabelle 26), die Läsionen anhand der Grösse, der weisslichen und rötlichen Intensität sowie der Lokalisation und der OLP-Form sehr genau zu quantifizieren [18].

Klinische Indizes sind wegen der chronischen Natur dieser Erkrankung zur OLP-Schweregradbestimmung zu verschiedenen Zeitpunkten, wie im Rahmen einer Therapiestudie, von grosser Bedeutung. Eine genaue Bestimmung des Schweregrades am Anfang und am Ende der Therapie erlaubt den Verlauf der Krankheit mit objektiven Therapieergebnissen zu erfassen. Auf diese Weise ist die Wirkung verschiedener Medikamente innerhalb von RCT-Studien untereinander vergleichbar.

#### **7.1.4 Untersuchungszeitraum**

In dieser Studie wurden mehrere Untersuchungszeiträume analysiert. Um ein komplettes Bild der Krankheit und des Verlaufes zu bekommen, von der Anamnese, der Haupttherapie, der Begleitmedikationen bis zur möglichen malignen Transformation, wurde die gesamte Betreuungsdauer erfasst, die durchschnittlich 29 Monaten betrug. Zur zeitlichen Erfassung der kortikoidalen Behandlung zeitlich wurden willkürlich die Zeitpunkte Kurzzeitkontrolle ( $T_1$ ) nach durchschnittlich 4,3 Wochen und Langzeitkontrolle ( $T_2$ ) nach durchschnittlich 11,7 Monaten definiert.

Um ein besseres zeitliches Bild der steroidalen Therapie zu erlangen, wurde die Zeit bis zum besten Therapieergebnis ( $T_x$ ) erfasst, die durchschnittlich 2,8 Monate (etwa elf Wochen – Medianwert 8 Wochen) betrug.

<b>Grössenindex</b>		
<b>Grad</b>	<b>Non-gingivale Lokalisation</b>	<b>Gingivale Lokalisation</b>
0	Keine klinische Läsion	Keine klinische Läsion
1	Läsion < 1 cm <sup>2</sup>	< 1/3 der vestibulären Gingiva
2	Läsion 1-3 cm <sup>2</sup>	Gingivaler Saum noch nicht betroffen
3	Läsion > 3 cm <sup>2</sup>	Gesamte Gingiva inklusiv Papillen betroffen

<b>Grad</b>	<b>Erythemindex</b>	<b>Index weissliche Intensität</b>
1	Blass rot	Blasse weißliche Zeichnung, schleierartig
2	Rot	Mukosa erscheint verdickt, weissliche Zeichnung
3	Hochrot	Stark ausgeprägte mattweisse Verdickung

<b>Faktor</b>	<b>OLP-Form</b>
x 1	Retikuläre, papuläre, plaqueförmige Form
x1,5	Erythematöse Form
x2	Ulzerative, bullöse Form

<b>Gesamtindex = (Grössenindex + Erythemindex + Index weissl. Intensität) x Faktor</b>
--

**Tab. 26.** Zusammenfassung des klinischen Index nach Bethke et Reichart (2005) für die Erfassung des OLP-Schweregrades [18], als Beispiel eines Index, der für eine RCT-Studie geeignet ist, jedoch eher nicht für den klinischen Alltag. Ziel der Darstellung, ist die Komplexität eines solchen Index zu veranschaulichen und nicht die gleiche grafische Darstellung und exakte Bezeichnung wie in der Originalpublikation wiederzugeben.

Über ähnliche Zeiträume wurde mehrfach in der Literatur berichtet. So erreichten Carbone et al. bereits nach acht Wochen eine signifikante Verbesserung der Symptome [110]. Hier handelte es sich aber um eine prospektive Studie, bei der die Therapiezeit bereits von Anfang an auf zwei Monate festgelegt war. Eine klinisch vergleichende Studie untersuchte die Wirkung vom Betamethason-Derivat Clobetasol nach einer topischen Therapie von zwei Monaten [117]. In einer systematischen Literaturübersicht, die elf randomisierte kontrollierte klinische Studien miteinander verglichen hatte, sowie in der Publikation der Cochrane-Library über verschiedene OLP-Therapien mit Zyklosporinen, Retinoiden und Kortikoiden, wurden die Therapieergebnisse auch nach acht Wochen erfasst [170, 171].



Andere prospektive klinische Studien untersuchten ihre Patienten nach drei und nach sechs Wochen um die Kurzzeitergebnisse festzustellen [172]. Nach den Resultaten dieser Dissertation sind die besten Erfolge einer kortikoidalen Therapie ebenfalls nach acht Wochen (Tx Medianwert) zu erzielen.

Die Wahl des Zeitpunktes Tx (bestes Behandlungsergebnis) wurde aber subjektiv durch das Lesen der Akten bestimmt und nicht anhand einer objektiven Methode.

Bemerkenswerte Erfolge in der Reduktion der Symptome wurden bereits nach einer sechstägigen Therapie mit Clobetasolpropionaten erzielt, wobei die Fortsetzung der Therapie bis zum vierzehnten Tag die Resultate weiter verbesserte [173]. Klinische Studien, die die Langzeitergebnisse einer topischen kortikoidalen Therapie untersuchten, sind in der Literatur seltener als solche, die über die kurzfristigen therapeutischen Ergebnisse berichten: Carbone et al. verfolgten die OLP-Patienten im Durchschnitt drei Jahre nach Behandlung und registrierten eine Zeit mit abgeheilten ulzerativen Läsionen von maximal neun Monaten [108]. Die Zeit ohne OLP-Läsionen wurde in dieser Dissertation leider nicht untersucht. Hingegen wurde der Bedarf einer Fortsetzung der medikamentösen Therapie in der Zeit zwischen Kurzzeit- und Langzeitkontrolle als Hinweis für vorhandene OLP-Läsionen angesehen und registriert.

## 7.2 Ergebnisse

### 7.2.1 Anamnese

Die meisten Patienten mit atrophisch-erosiven OLP-Läsionen berichteten von leichten bis milden Schmerzen (70,5%) und ein deutlich kleinerer Anteil von besonders starken, quälenden, brennenden Schmerzen (6,8%). 9,1% der Patienten gaben trotz Ulzerationen keine Schmerzen oder Beschwerden an [113]. In dieser Untersuchung gaben bei der Erstkonsultation insgesamt sieben Prozent der Patienten keine Schmerzen oder Beschwerden an. Dieses Ergebnis stimmt recht gut mit den Zahlen (9,1%) überein, die von der Arbeitsgruppe von McGrath et al. angegebenen wurden.

Als systemische Erkrankungen wurden eine Hypertonie bei 11%, eine Immunerkrankung wie rheumatoide Arthritis oder Psoriasis bei 7 %, Diabetes mellitus bei 4% und Lebererkrankungen bei 3% (zwei davon mit Hepatitis) der Patienten dieser Studie evaluiert. Eisen fand unter 723 Patienten eine doppelt so hohe Inzidenz an Hypertonie und Arthritis, doch sehr ähnliche Resultate, was Diabetes und Hepatitis anbelangte und fand alle diese Werte nicht höher als im Vergleich zur sonstigen Bevölkerung [21]. Obwohl systemische Erkrankungen wie Hypertonie und Arthritis nicht als ätiologische Faktoren angesehen werden können, ist es trotzdem klinisch relevant solche Daten in der Anamnese zu erheben. Blutdrucksenkende Arzneimittel sowie nichtsteroidale Entzündungshemmer, die häufig von arthritischen Patienten eingenommen werden, scheinen eine wichtige Rolle in der OLP-Pathogenese zu spielen [174]. Patienten mit Diabetes die einen OLP entwickeln, leiden laut einer Studie häufiger an OLP-Läsionen des atrophisch-erosiven Typs und an grösseren Zungenläsionen [175].

Im Vergleich zur Arbeit von Chainani-Wu et al. [14] berichteten deutlich weniger Patienten (26% anstatt 42%) über mögliche Hypersensitivitäten, bereits bekannte Allergien oder Asthma. Da genaue Informationen über die Methode beim Erfassen der anamnestischen Patientendaten von Chainani-Wu et al. nicht aufgeführt wurden, sind die Ergebnisse nicht vergleichbar. In dieser Dissertation wurden die von den Patienten ausgefüllten Fragebögen ausgewertet.

Eine wichtige differentialdiagnostische Hilfe um den OLP von der OLR zu differenzieren ist der Epikutantest [54]. Dieser wurde in der vorliegenden Studie selten veranlasst. In einer anderen Dissertation aus der gleichen Klinik (1996) wurde einen positiven Epikutantest auf zahlreiche Materialien wie z.B. Nickel und Quecksilber in 15-25% der Fälle nachgewiesen [176].

Die meisten Patienten (91%) gaben an, Nichtraucher zu sein. Publikationen, die eine grosse Zahl von OLP-Patienten untersuchten, berichteten von einem beachtlich grossen Nichtraucheranteil von 77 bis 100% und unter anderem auch von einem sehr geringen Alkoholkonsum [15, 35].

Sieben Patienten in der vorliegenden Dissertation gaben an regelmässig Antidepressiva einzunehmen. Bei einer Studie mit 808 Patienten gab eine ähnliche Zahl von Patienten (6,7%) an, die Antidepressiva nahmen [35]. Eine weitere Studie an 550 OLP-Patienten fand Beklemmungsgefühle und Depressionen bei über 17% der Patienten mit einem oralen Lichen planus [15]. Diverse Studien berichteten von einer höheren Inzidenzrate von Depressionen, sowohl bei der erosiven OLP-Gruppe im Vergleich zur nicht-erosiven OLP-Gruppe [177], als auch bei OLP-Patienten gegenüber gesunden Probanden [178]. Interessant im Hinblick auf die Therapie, ist eine 2010 erschienene Arbeit, die von einer besseren Reduktion der Grösse der OLP-Läsionen bei Patienten mit psychischen Problemen berichtet, die neben einer kortikoidalen Therapie zusätzlich eine Therapie mit Psychopharmaka erhielten [179].

### **7.2.2 Klinischer Befund**

In dieser Dissertation wurden die Patienten mit einem asymptomatischen retikulären OLP, der nicht von atrophischen, ulzerativen oder bullösen Läsionen begleitet war, nicht erfasst. Nach Eisen würden diese asymptomatischen Formen 23% der Fälle ausmachen [21]. Es sei darauf hingewiesen, dass andere Literaturstellen von einer höheren Häufigkeit (bis zu 51,3%) der retikulären Form berichten [22]. Insgesamt wurden 56,7% der Patienten in dieser Studie ausgeschlossen. Obwohl es nicht vermerkt wurde, dürfte ein grosser Teil dieser Patienten retikuläre oder papuläre OLP-Formen aufweisen.

Bei der Einteilung des OLP in verschiedene Formen, ist zu beachten, dass die klinischen Manifestationen eines OLP sich mit längerer Verlaufszeit ändern kann und zum Beispiel atrophische Läsionen verschwinden beziehungsweise neu entstehen können, wie Thorn et al in einer Follow-up-Studie beweisen konnten [30].

Die Einteilung der OLP-Läsionen in atrophisch, erosiv und bullös geschah zum Zeitpunkt der Erstdiagnose, meistens zeitlich übereinstimmend mit der Biopsie-Auswertung. Das Durchschnittsalter der Untersuchten war bei den erosiv-ulzerativen Formen höher als bei den atrophisch-erythematösen Formen. Das Durchschnittsalter in der Gruppe der Patienten mit bullösem OLP war am kleinsten. Ähnliche Resultate erhielt auch Silverman [20], der die verschiedenen OLP-Formen auch als verschiedene Stadien ansah. In diesem Sinne kann man sich gut vorstellen, dass die ersten „jüngeren“ OLP-Läsionen blasenförmig sind, dass das Platzen dieser Blasen zu den entsprechenden Epitheldefekten führt und dass konfluierende atrophische Areale je nach Krankheitsverlauf später grössere ulzerative Läsionen bilden können. Bei gleichem Gedankengang ist, sehr vereinfacht formuliert, ein realistisches Ziel jeder kurzfristigen medikamentösen OLP-Behandlung, das Überführen der „roten“ Form in eine „weissliche“ asymptomatische Form.

Eine Studie, die sich ausschliesslich mit der extraoralen OLP-Manifestation befasst hatte, berichtete von einer extraoralen LP-Manifestation bei 200 von 584 OLP-Patienten (34%), wobei eine kutane und genitale Beteiligung am häufigsten und eine ösophageale oder konjunktivale Beteiligung am seltensten anzutreffen war [37]. Die Zahl von 31% Beteiligung der Haut, inklusiv der Genitalregion in der vorliegenden Arbeit entspricht den oben erwähnten Zahlen wobei auch eine gute Zusammenarbeit mit der Klinik für Dermatologie, der Universität Zürich besteht.

Die untersuchten Patienten mit einer Hautbeteiligung zeigten intraoral am häufigsten erosive Läsionen, was sich in einem signifikant höheren Schweregrad als bei der Patientengruppe ohne Hautbeteiligung widerspiegelte. Dieser Befund sowie die Tatsache, dass die wenigen deutlichen Misserfolge der Betamethason-Therapie bei Patienten mit Hautbeteiligung auftraten, ist in Anbetracht der Assoziation von erosiven oralen und genitalen Lichen-Läsionen [180] und der Assoziation von erosiven OLP mit systemischen Erkrankungen [34, 175] nicht verwunderlich, sondern eher eine Bestätigung der klinischen Erfahrung.

Die Frauen waren bei allen Formen häufiger vertreten. Die ulzerativen Läsionen waren in dieser Studie, die die sogenannten „rote Läsionen“ des OLP erfasst hat, fast doppelt (65) so häufig wie die atrophisch-erythematösen Läsionen (32) vertreten. Die Literatur liefert zur Häufigkeit atrophischer und erosiver Formen verschiedene uneinheitliche Zahlen (Tabelle 1, Seite 11). Auffällig war, dass bei mehr als 70% der männlichen Patienten eine ulzerative OLP-Form diagnostiziert wurde. Chainani-Wu et al. fanden bei 229 Patienten, dass bei Männern ulzerative OLP-Läsionen doppelt so häufig auftraten, während bei Frauen atrophische und ulzerative Läsionen etwa gleich häufig anzutreffen waren [14].

Die häufigste OLP-Lokalisation war die Wangenregion, die zweithäufigste die Gingiva und die dritthäufigste die Zunge, gefolgt vom Gaumen und der Lippe. Die gleiche Reihenfolge wird von der Arbeitsgruppe Silverman, Gorsky und Lozada bereits im Jahre 1985 nach Beobachtung von 570 OLP-Patienten über durchschnittlich 5,6 Jahren beschrieben [20].

Die Zunge war meistens von ulzerativen Läsionen und deutlich seltener von atrophischen Läsionen betroffen. Die Lippe und der Gaumen waren die seltensten Lokalisationen und meistens von ulzerativen Läsionen betroffen. Ausser wenigen Ausnahmen wies die Manifestation des OLP einen symmetrischen Charakter auf, wobei meistens eine Seite eine schwerere Form zeigte. Die seltenen bullösen OLP-Läsionen waren nur auf der befestigten Gingiva lokalisiert. Die gingivale Lokalisation kommt laut mehreren Studien nur in etwa 10% der OLP-Fälle vor [52, 86, 181]. Diese Zahl bezieht sich auf eine isolierte gingivale Lokalisation und dürfte sogar niedriger (8,6%) ausfallen [21]. In dieser Dissertation waren hingegen OLP-Läsionen auf der Gingiva viel häufiger anzutreffen (39%). Dabei muss beachtet werden, dass in dieser Dissertation eine kleinere Untergruppe von erosiven OLP-Patienten und nicht alle OLP-Patienten inklusiv weisser Formen untersucht wurden. Zweitens muss beachtet werden, dass beim multilokalen, simultanen Auftreten von OLP-Läsionen als Hauptlokalisationsort die Stelle mit der schwersten Form angegeben wurde. Neuere Studien berichten auch von einer höheren Inzidenz des gingivalen OLP von bis zu 48% bei simultanem Vorkommen mit anderen Lokalisationen, während ein isolierter gingivaler OLP deutlich seltener, in 7,4% der Fälle, beobachtet wurde [36].

Eine Korrelation zwischen Wangen- und Zungenpressen und der Lokalisation der schwersten Ulzerationen an dieser Stelle wurde eindeutig erkannt und lässt eine Assoziation zwischen Parafunktionen und einer Verschlimmerung der OLP-Läsionen im Sinne eines möglichen zusätzlichen Reizeffektes vermuten, was Gegenstand zukünftiger OLP-Studien sein könnte, da zu diesem Thema keine Literatur vorhanden ist.

### **7.2.3 Histologischer Befund**

Bei ganz eindeutigen klinischen Zeichen eines OLP oder weiteren Hinweisen, wie gleichzeitig auftretenden charakteristischen Hautläsionen, ist es möglich den OLP allein durch den klinischen Befund zu diagnostizieren. Eine Biopsie ist aber zur Bestätigung der klinischen Diagnose und vor allem, um Dysplasien und maligne Prozesse auszuschliessen in jedem Fall indiziert [52]. Das Verzichten auf eine erneute Biopsie bei drei Patienten dieser Studie ist zur OLP-Diagnose bei klaren OLP-Zeichen vertretbar, da die Patienten regelmässig zur Kontrolle einbestellt wurden, um potentielle maligne Prozesse frühzeitig zu erkennen.

Die drei klassischen histologischen Merkmale eines oralen Lichen planus sind eine Keratose der Schleimhäute, ein dichtes bandförmiges vorwiegend aus Lymphozyten bestehendes Infiltrat im Bindegewebe und eine vakuolige Degeneration der Basalzellen des Epithels [182]. Diese drei Merkmale wurden bei der Mehrheit des untersuchten bioptischen Materials beschrieben, kamen aber nicht immer gleichzeitig vor.

Obwohl es durch die alleinige Histologie besonders schwierig ist, zwischen einem OLP und einer amalgamassoziierten lichenoiden Reaktion zu unterscheiden, lassen sich laut Thornhill et al. folgende Merkmale zusammenfassen, die eher nicht für einen OLP sprechen:

- Lokalisation des Entzündungsinfiltrates in den tiefen Schichten des Bindegewebes und / oder perivaskulär und nicht direkt subepithelial
- Das Entzündungsinfiltrat besteht vor allem aus Plasmazellen und neutrophilen Granulozyten [183].

In dieser Studie wurde geprüft, ob die untypischen histologischen Merkmale „Zellatypien“ und „Beimischung von Plasmazellen“, die insgesamt 29 Mal zutrafen, mit entsprechenden klinischen Hinweisen auf eine OLR, wie unilateralem Befund und möglichen Medikamenteninteraktionen, korrelieren. Da eine Korrelation eindeutig nicht vorhanden war, kann trotz untypischer Histologie eine korrekte Diagnose vermutet werden. Die Lagebeziehung zu Restaurationen bei OLP wurde in dieser Dissertation nicht berücksichtigt, da dies nicht das Hauptthema dieser Arbeit darstellte und da eine umfassende Dissertation über dieses Thema in der gleichen Abteilung bereits 1996 verfasst wurde [176].

Das dichte bandförmige lymphozytäre Infiltrat wurde bei 93 Patienten (nahezu 96% der untersuchten histologischen Präparate) nachgewiesen und ist für Van der Meij und Van der Waal das wichtigste histologische Kriterium zur Diagnose eines oralen Lichen planus [50]. Auch Eisenberg verleiht dem bandförmigen lymphozytären Infiltrat das Hauptkriterium für die histologische Diagnose eines OLP [165].

Insgesamt bei vier Patienten dieser Studie, liess sich gleichzeitig kein eindeutiges dichtes lymphozytäres Infiltrat, aber zahlreiche Plasmazellen histologisch nachweisen, so dass bei diesen vier Patienten differentialdiagnostisch eine lichenoidale Reaktion zu erwägen gewesen wäre.

Ein weiteres histologisches Merkmal, welches für den OLP typisch ist, aber nicht zwingend vorhanden sein muss, sind die sägezahnartige Reteleisten [165], die in dieser Studie bei nur 20 Biopsien beschrieben wurden.

Laut Eisenberg sind eine Parakeratose sowie abgestorbene Keratinocyten (civatte bodies) Merkmale, die häufig bei einem OLP anzutreffen sind, jedoch auch beim chronischen diskoiden Lupus erythematoses, sowie bei lichenoiden und graft-versus-host Reaktionen vorkommen können. In der vorliegenden Dissertation wurde sowohl die Parakeratose als auch die Präsenz von nekrotischen Keratinozyten insgesamt in über drei Viertel der Präparate beschrieben.

Fibrinogenablagerungen wurden mit Hilfe der direkten Immunfluoreszenz sowohl bei OLP- als auch bei OLL-Läsionen bei über 80% der untersuchten Biopsien nachgewiesen [61]. In dieser Studie konnte hingegen bei nur 43% eine positive direkte Immunfluoreszenz nachgewiesen werden.

#### **7.2.4 Betamethason-Therapie**

Alle einhundert Patienten wurden mit Betamethason behandelt. Die Darreichungsform war für vier Patientengruppen unterschiedlich: Spülung, Gel, Spülung und Gel sowie Gelapplikation mittels Schiene. Obwohl es zahlreiche klinisch vergleichende Studien über die kortikoidale OLP-Therapie gibt, findet sich keine, die den Wirkstoff Betamethason mit verschiedenen Applikationsformen untereinander verglichen hat. Es gibt hingegen Studien, die verschiedene Clobetasol-Spülungen [85] sowie verschiedene Clobetasol-Rezepturen [173] untereinander verglichen haben und eine randomisierte Studie, die die Wirkung einer Betamethason-Spülung mit einem weiteren Fluticason-Spray verglichen hat [172]. Die Resultate dieser Dissertation können keine relevanten Unterschiede in der Wirksamkeit verschiedener Betamethason-Applikationsformen feststellen, wobei je nach klinischer Situation selbstverständlich die Applikationsform zu wählen ist, die den besten Kontakt mit den Läsionen garantieren kann.

Unabhängig davon, welches topische Kortisonpräparat verabreicht wurde, reichen die Empfehlungen in der Literatur von einer zweimaligen [110] bis zu einer viermaligen [172, 184-186] Applikation. Die verschriebene Medikation der Patienten dieser Dissertation variiert zwischen eins und sechs Applikationen am Tag. Der Medianwert lag bei drei Applikationen am Tag. Es konnte eine statistisch relevante Korrelation zwischen der Anzahl täglicher Applikationen und dem Auftreten von lokalen, aber auch systemischen Nebenwirkungen festgestellt werden. Der durchschnittliche Medianwert der täglichen Applikationen am Tag war bei den Gruppen, bei denen eine Nebenwirkung infolge der Betamethason-Therapie auftrat, jeweils sechs (lokale Nebenwirkungen) und 4,5 (systemische Nebenwirkungen).

Zum Zeitpunkt des besten Behandlungsergebnisses (Tx Medianwert: 8 Wochen) war eine deutliche Besserung bei fast 60 Prozent und eine leichte Besserung bei über 20 Prozent der Patienten festzustellen. Es stellte sich die Frage ob die Besserung komplett medikamentös bedingt war, oder ob es sich um eine spontane Regression des chronischen, schubweise auftretenden OLP handelte. Die Placebo-Gruppe der randomisierten Doppelblindstudie von Salaza-Sánchez et al. berichteten von einer Schmerzlinderung der OLP-Läsionen bei 17% nach sechs Wochen und bei über 40% nach zwölf Wochen [135].



Die deutliche Besserung bei fast 60% der Patienten nach acht Wochen Behandlung dürfte im Vergleich zur Placebo-Gruppe von Salazar- Sánchez besser ausfallen, weil in dieser Dissertation nur OLP-Patienten mit erosiven Formen eingeschlossen wurden, während in der zitierten Doppelblindstudie OLP-Patienten mit extraoralen Manifestationen, die bekannterweise schwerere intraorale Läsionen aufweisen, ausgeschlossen wurden. Die klinischen OLP-Zeichen korrelierten gut mit den subjektiven Symptomen, so dass zum gleichen Zeitpunkt Tx bei 56% die Ulzerationen verschwunden waren und bei 26% deren Grösse reduziert war. In Betrachtung der Symptome und der klinischen Zeichen war die Therapie bei 18% der Patienten nicht erfolgreich. Acht Patienten berichteten sogar von einer Verschlechterung, obwohl bei nur drei dieser Patienten neue Läsionen zum Zeitpunkt der Kontrollen auch klinisch feststellbar waren.

Obwohl die langfristige OLP-Behandlung häufig unbefriedigende Resultate liefert und kontrovers diskutiert wird [7], zeigte sich in dieser Dissertation, dass die Therapie mit topisch appliziertem Betamethason zu einer statistisch signifikanten Verbesserung des Schweregrades führte, als Zeichen- plus Symptomskala gemessen, bei der Langzeit- und Kurzzeitkontrolle im Vergleich zur Anfangskontrolle. Es muss erwähnt werden, dass um solche guten langfristigen Resultate zu erzielen, über 80% der Patienten entweder eine deutlich niedrigere therapieerhaltende Dosierung oder die Empfehlung bekamen, Betamethason nach Bedarf zu benutzen. Leicht bessere Resultate wurden von Carbone et al. mit Clobetasol erzielt: eine komplette Remission im Sinne einer Abwesenheit von atrophischen oder erosiven Läsionen und Vorhandensein von nur milden Symptomen wurde bei fast 70% der Patienten nach einer sechsmonatigen, also einer deutlich längeren Behandlungszeit, erzielt. Die gleiche Studie von Carbone berichtete aber, dass nach einer zweimonatigen Therapie mit Clobetasol erst 34,8% der Patienten eine komplette Remission aufwiesen [108].

Die Resultate der Studien bezüglich der Wirksamkeit verschiedener Medikamente zur Behandlung des OLP sind nicht direkt untereinander vergleichbar, da ähnliche aber dennoch verschiedene Einschlusskriterien, Therapiemodalitäten und Bewertungsskalen verwendet wurden.

Obwohl zur Schwergrad-Bestimmung nach kortikoidaler Therapie eine sehr ähnliche Skala erstellt wurde, ist diese Dissertation mit der Studie von Chainani-Wu et al. [14] aus mehreren Gründen nicht direkt vergleichbar. Die Arbeitsgruppe Chainani-Wu et al. verwendete stärkere topische Kortisonpräparate (0,05% Fluocinonid und 0,05% Clobetasol) sowie systemisch Prednison mit Azathioprine kombiniert. Zusätzlich wurden in der Arbeit von Chainani-Wu et al. auch unbehandelte Patienten sowie retikuläre OLP-Fälle eingeschlossen. In der Tabelle 27 sind die Ergebnisse der Auswertung beider Studien veranschaulicht.

	<b>Durchschnittliche OLP-Schweregradverbesserung</b>	
	<b>Zur Kurzzeitkontrolle (Wochen)</b>	<b>Zur Langzeitkontrolle (Monate)</b>
Vorliegende Dissertation	2,47 (1-8)	2,96 (3–48)
Angepasste Werte (-1 Punkt Schweregrad)	1,47	1,96
<i>Chainani-Wu</i> et al. 2001 [14].	1,34 (1 – 2)	1,76 (k.A.)

**Tab. 27.** Vergleich der angepassten Ergebnisse dieser Dissertation (kurzfristige und langfristige Schweregradverbesserung, zeitliche Angaben in Klammern; k.A. = keine Angaben) mit der Arbeit von Chainani Wu et al. 2001.

In dieser Dissertation ist die Schweregradverbesserung durch die Behandlung mit dem schwächeren Kortisonpräparat Betamethason statistisch signifikant und zwar sowohl zum Zeitpunkt der Kurz- als auch der Langzeitkontrolle. Wird zu den Resultaten dieser Dissertation der eine Punkt Unterschied in der Bewertungsskala subtrahiert (Begründung im Kapitel 7.1.3), kommt man auf sehr ähnliche Ergebnisse wie bei der Arbeitsgruppe von Chainani-Wu, die auch von einer kurzfristigen und langfristigen statistisch signifikanten Verbesserung berichtete [14].

Die Gruppe, welche Betamethason bei gingivalen OLP-Läsionen mittels Tiefziehschiene applizierte, verzeichnete besonders gute Ergebnisse. Der Grund liegt darin, dass die Applikationsform mittels Schiene auch für längere Zeiten einen besonders guten Kontakt mit den Läsionen herstellt. Endo et al. berichten von erfolgreich behandelten schweren erosiven OLP-Läsionen durch die Applikation von Triamcinolon mittels Kunststoff-Stents zwischen den Mahlzeiten sowie nachts [187]. Was bei gingivalen Läsionen mittels einer Tiefziehschiene oder „platisc-stents“ leicht zu gewährleisten ist, kann in anderen beweglichen Arealen der Mundhöhle in der Praxis schwer umzusetzen sein.

Das Auftreten einer Candida-Infektion während der topischen kortikoidalen Behandlung ist die einzig klinisch relevante, lokale Nebenwirkung, die in dieser Dissertation und zum Beispiel auch in der Übersichtsarbeit von Al-Hashimi festgestellt wurde [100]. Die prophylaktische Anwendung einer antimykotischen Salbe oder von Chlorhexidin in Begleitung zur topischen Kortisontherapie wird deswegen von Carbone et al. empfohlen [118].

Trotz topischer statt systemischer Applikation ist die Gefahr von systemischen Nebenwirkungen bei langandauernder Therapie vorhanden: durch die Mukosa ist eine systemische Absorption und dadurch eine Nebennieren-Suppression möglich [188].

Dennoch sind Berichte von einer Nebennierenrinden-Suppression im Sinne einer sekundären Nebenniereninsuffizienz mit klinischen Zeichen wie Schwächegefühl, Appetitlosigkeit, erhöhter Infektanfälligkeit, Hypotonie oder Libidoverlust bei längerem Gebrauch von topischen Kortisonpräparaten sehr selten [189].

Obwohl ein Spray als bessere Darreichungsform im Vergleich zur Spülung bezüglich des Patienten-Komfort angesehen wird [172], ist es erstaunlich festzustellen, dass kein Patient in dieser Dissertation mit der Applikationsform „Spray“ behandelt wurde. Betrachtet man die ausgeprägteren systemischen Nebenwirkungen, die bei über zwei Drittel der Patienten in der Fluticason-Spray-Gruppe in der Studie von Hegarty et al. auftreten, wird ersichtlich, dass die Behandlung mit einer Betamethason-Spülung medizinisch sinnvoller ist. Für die Studie von Hegarty et al. ist es nicht möglich zu sagen, ob die erhöhte Nebenwirkungsrate in der Gruppe „Fluticason-Spray“ auf das Fluticason selber oder auf die beigemischten Substanzen zurückzuführen war [172].

### 7.2.5 Weitere Therapien

Trotz der kleinen Zahl von Patienten, die mit Triamcinolon behandelt wurden, ist es interessant festzustellen, dass bezüglich der Effektivität der beiden Applikationsformen (intraläsional und topisch) keine deutlichen Unterschiede vorhanden waren.

Die intraläsionale Injektion von Triamcinolon brachte bei zwei Drittel der Patienten eine deutliche Besserung der Symptome, während beim restlichen Drittel die Wirkung ausblieb. Die topische Applikation bewirkte hingegen eine Linderung der Symptome bei allen drei Patienten.

Bezüglich einer objektiven Verbesserung der klinischen Zeichen wurde festgestellt, dass nur bei einem Patienten die ulzerative Läsion nach einer intraläsionalen Applikation unverändert blieb. Nach intraläsionaler Injektion war bei den meisten Patienten eine Verkleinerung der ulzerativen Läsionen festzustellen, während nach topischer, täglicher Applikation bei zwei von drei Patienten das Ulkus sogar komplett abheilte.

In weiteren Studien müsste überprüft werden, inwieweit eine einmalige intraläsionale Injektion Vorteile gegenüber einer konsequenten topischen Applikation darstellt. Die einseitige intraläsionale Injektion von Triamcinolon hat sich bei Xia et al. innerhalb von zwei Wochen gegenüber der unbehandelten Kontrollseite bei bilateralem OLP der Wangenregion, als besonders wirksam gezeigt. Die Ulzeration war bei über 50% vollständig abgeheilt und das Erythem bei über 70% der Patienten. Trotz Wirksamkeit war in dieser kontrollierten Studie eine zweite Triamcinolon-Injektion nach zwei Wochen bei fast 50% der Patienten notwendig [190]. Obwohl bei den Patienten dieser Studie keine Nebenwirkungen festgestellt wurden, berichtet Malhotra et al. von einer sekundären Candidiasis bei etwa 25% der Patienten, die über sechs Monate lokal mit Triamcinolon behandelt wurden [107].

Insgesamt war in der Tacrolimus-Gruppe eine Verbesserung der klinischen Zeichen bei 77% und der Symptome bei 88% der Patienten zu verzeichnen. Obwohl die Tacrolimus-Gruppe für einen direkten Vergleich mit der Betamethason-Gruppe zu klein war, unterschieden sich die Werte von 77% und 88% von dem Referenzwert von 82% der Betamethason-Behandlung nicht signifikant. Ein solcher direkter Vergleich ist wissenschaftlich diskutabel, da die Therapie mit Tacrolimus, zeitlich versetzt, bei den gleichen Patienten stattfand, die davor mit Betamethason behandelt wurden.

Zu den begleitenden unterstützenden Massnahmen können, aufgrund der besonders geringen Patientenzahl, keine Schlussfolgerungen getroffen werden. Da diese Massnahmen bei 80% der Patienten hilfreich waren, kann für die Zukunft das Eingliedern von Schienen, um Reizfaktoren der Dentition auszuschalten sowie die Intensivierung der Mundhygiene durch regelmässige Prophylaxe-Sitzungen besonders empfohlen werden.

### **7.2.6 Maligne Transformation**

Aus der retrospektiven Datenanalyse von einhundert atrophisch-erosiven OLP-Patienten resultierte eine dreiprozentige maligne Entartungsrate. Diese ist höher als die Entartungsrate, die in der Literatur angegeben wird (0,6-2,3%). Die höhere Entartungsrate bei den in diese Studie inkludierten Patienten ist mit der Begrenzung auf Patienten mit einem atrophisch erosiven Lichen planus mucosae zu erklären. Die Anzahl der Patienten war auch eher klein, wobei auch die Probandenanzahl von mehreren Studien, die sich epidemiologisch mit der malignen OLP-Entartungsrate befasst haben, häufig bei einem Wert von einhundert OLP-Patienten lag [21, 22, 35, 150]. Laut Fang fanden sich bei den Patienten, die ein Karzinom auf dem Boden eines OLP entwickelten, als häufigste Symptome und Befunde Schmerzen (bei über 90%) und Erosionen (bei über 70% der Patienten) [150].

Eine weitere Publikationen bestätigte, dass atrophische und erosive Formen für eine maligne Transformation anfälliger als retikuläre Formen waren [191].

Zwei der drei Patienten befanden sich vor dem Zeitpunkt der Karzinomdiagnose im jährlichen Recall. Der OLP des dritten Patienten wurde monatlich im Rahmen diverser Therapien kontrolliert. Die Leitlinie der deutschen Gesellschaft für Zahn-, Mund- und Kieferheilkunde und weitere Publikationen empfehlen zur Früherkennung von Karzinomen engmaschigere Nachkontrollen von 3 Monaten für Vorläuferläsionen, die bereits Dysplasien enthalten, und von maximal 4 Monaten für Lichen planus Läsionen, deren Histologie keine Anzeichen von Dysplasien zeigt [141-143].

### 7.2.7 Implikationen für Forschung und Therapie

Obwohl das Thema Therapie bei oralem Lichen planus in der Literatur häufig untersucht wurde, ist trotzdem ein Bedarf an weiteren RCT-Studien mit einem einheitlichen klinischen Index festgestellt worden [170, 171].

Infolge dieser Untersuchung könnten sich zukünftige wissenschaftliche Arbeiten insbesondere auf zwei Fragestellungen konzentrieren. Die eine wäre die Korrelation zwischen parafunktionellen Aktivitäten, wie Zungen- und Wangenpressen oder zum Beispiel Lippensaugen und dem OLP-Zustand zu untersuchen. Die zweite wäre, inwieweit Applikationsmethoden, wie *plastic-stents*, sich auf bewegliche Schleimhautareale übertragen lassen und ob solche neuen Applikationsmethoden zu besseren Ergebnissen bei gleichzeitiger Dosisreduktion führen könnten.

Die erste Fragestellung könnte im Rahmen einer prospektiven Studie mit der Erfassung eines geeigneten klinischen Index erarbeitet werden, indem eine Gruppe zusätzlich zur kortikoidalen Therapie spezifisch auf diese Problematik regelmässig aufgeklärt und instruiert wird. Auf gleiche Weise wäre es interessant zu überprüfen in wieweit einfache, begleitende Massnahmen, wie das Eingliedern einer Schiene zur Ausschaltung von dentalen Reizfaktoren, neben der kortikoidalen Therapie, zu einer zusätzlichen Verbesserung führen könnten. Die Grundidee dieser Studien wäre die medikamentöse Therapie mit einer Reihe unterstützender Massnahmen zu begleiten, um die Behandlungsergebnisse zu verbessern, bei gleichzeitiger Reduzierung der Kortison-Dosierung und somit der Nebenwirkungen.

Um die zweite Fragestellung im Rahmen von kontrollierten Studien zu beantworten, ist zuerst die Entwicklung einer Applikationsmethode notwendig, die durch einen besseren Kontakt mit der Läsion erlaubt, gezielt für längere Zeit eine geringere Dosis an atrophischen-erosiven Arealen zu applizieren. Die Applikation von *plastic-stents* wurde bis jetzt nur auf erosiven OLP-Läsionen der Gingiva, jedoch nicht auf beweglichen Schleimhautarealen überprüft [187].

Es wäre denkbar, ein auf der Innenseite mit Kortison beschichtetes Pflaster zu entwickeln, das für die bewegliche Mukosa geeignet wäre. Ein solches Pflaster wäre zum Beispiel für erosive Läsionen der Wangenschleimhaut besonders geeignet, um die Langzeitwirkung des Medikamentes zu sichern. Die Applikation müsste auf der mit einem Tupfer abgetrockneten Mukosa erfolgen.

Ein ähnlicher Versuch, von mit Kortikoiden beschichteten Strips wurde bereits 1996 publiziert und führte zu einer Besserung bei 58% der Patienten innerhalb von einem Monat und zu einer Verbesserung von 96% bei Wiederholung der Behandlung innerhalb eines Jahres [192].

Für das klinische alltägliche Management des atrophisch erosiven Lichen planus mucosae lassen sich aus dieser vorliegenden Arbeit folgende Empfehlungen und Betrachtungen ableiten:

- Die langfristigen Behandlungsergebnisse des atrophisch erosiven Lichen planus mucosae bei einer topischen Kortisontherapie mit Betamethason sind bei 40% der Patienten gut, bei 40% befriedigend und bei 20% unzureichend.
- Kurzfristig darf nach circa acht Wochen Therapie eine deutliche Verbesserung bei 60% und eine leichte Verbesserung bei 20% der Patienten erwartet werden. 20% der Patienten sprechen nicht auf die Therapie an. Gerade Patienten mit einem generalisierten Lichen planus haben nicht nur intraorale schwerere, sondern auch therapieresistentere Formen, die zu einer Verschlechterung neigen.
- Die hier vorgestellte modifizierte Zeichen- plus Symptomskala eignet sich gut, um den Langzeitverlauf von atrophisch erosiven OLP-Läsionen zu verfolgen. OLP Patienten, die im Laufe der Jahre ein Karzinom aus einer OLP-Läsion entwickelten, zeigten typischerweise über Jahre hinweg einen schlechten therapierefraktären Verlauf.
- Nebenwirkungen bei der topischen kortikoidalen Therapie von atrophisch-erosiven Läsionen treten bei einer möglichst niedrigeren Dosierung von maximal drei Applikationen am Tag während der Erhaltungstherapie selten auf.

- Die Ergebnisse der medikamentösen Therapie mit Tacrolimus oder stärkeren Kortikoiden waren im Vergleich zur Betamethason Therapie nicht besser. Da sie jedoch gerade bei den Patienten eingesetzt wurden, bei denen Betamethason nicht erfolgreich war, sind die Ergebnisse nicht vergleichbar (negative Auswahl).
- Parafunktionen können den OLP-Schweregrad verschlechtern. Eine Korrelation zwischen OLP-Lokalisation beziehungsweise Schweregrad und parafunktionellen Aktivitäten der Zunge oder der Wange wurde festgestellt.
- Unterstützende begleitende therapeutische Massnahmen, wie das Eingliedern einer Tiefziehschiene zur Ausschaltung möglicher dentaler Reizfaktoren und die antimykotische Therapie, können die Behandlungsergebnisse verbessern und sollten vermehrt Anwendung finden, da sie einfach und nebenwirkungsarm sind.



## 8 Literaturverzeichnis

1. Wilson, E., *On lichen planus*. J Cutan Med, 1869. 8: p. 117.
2. Wickham, L.F., *Sur un signe pathognomonique de lichen du Wilson (lichen plan) stries et punctuations grisâtres*. Ann Dermatol Syph 1895. 6(17-20).
3. Steffen, C. and M.L. Dupree, *Louis-Frederic Wickham and the Wickham's striae of lichen planus*. Skinmed, 2004. 3(5): p. 287-9.
4. Cawson, R.A., *Treatment of oral lichen planus with betamethasone*. Br Med J, 1968. 1(5584): p. 86-9.
5. Farhi, D. and N. Dupin, *Pathophysiology, etiologic factors, and clinical management of oral lichen planus, part I: facts and controversies*. Clin Dermatol, 2010. 28(1): p. 100-8.
6. Pambor, M., *Dermatologie/Venerologie systematisch*. 1 ed, ed. UNI-MED. 1995. p. 251-56.
7. Scully, C., et al., *Update on oral lichen planus: etiopathogenesis and management*. Crit Rev Oral Biol Med, 1998. 9(1): p. 86-122.
8. Souto, P., et al., *Oesophageal lichen planus*. Eur J Gastroenterol Hepatol, 1997. 9(7): p. 725-7.
9. Tunca, A., et al., *Oral lichen planus: an unusual cause of facial and abducens nerve paralysis associated with conjunctival and oesophageal involvement*. J Eur Acad Dermatol Venereol, 2004. 18(5): p. 630-3.
10. Jung, E.G. and I. Moll, *Dermatologie*. 5 ed, ed. G.T. Verlag. 2003, Stuttgart.
11. Jungell, P., *Oral lichen planus. A review*. Int J Oral Maxillofac Surg, 1991. 20(3): p. 129-35.
12. Scully, C., D. Eisen, and M. Carrozzo, *Management of oral lichen planus*. Am J Clin Dermatol, 2000. 1(5): p. 287-306.
13. Reichart, P.A., *[Oral precancerous conditions--an overview]*. Mund Kiefer Gesichtschir, 2003. 7(4): p. 201-7.
14. Chainani-Wu, N., et al., *Oral lichen planus: patient profile, disease progression and treatment responses*. J Am Dent Assoc, 2001. 132(7): p. 901-9.
15. Bermejo-Fenoll, A., et al., *A retrospective clinicopathological study of 550 patients with oral lichen planus in south-eastern Spain*. J Oral Pathol Med, 2010. 39(6): p. 491-6.
16. Thornhill, M.H., et al., *Amalgam-contact hypersensitivity lesions and oral lichen planus*. Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol Endod, 2003. 95(3): p. 291-9.
17. Sugerman, P.B., et al., *The pathogenesis of oral lichen planus*. Crit Rev Oral Biol Med, 2002. 13(4): p. 350-65.
18. Bethke, G. and P.A. Reichart, *[Assessment of severity of oral lichen planus using a new clinical index]*. Mund Kiefer Gesichtschir, 2005. 9(3): p. 152-60.
19. Andreasen, J.O., *Oral lichen planus. 1. A clinical evaluation of 115 cases*. Oral Surg Oral Med Oral Pathol, 1968. 25(1): p. 31-42.
20. Silverman, S., Jr., M. Gorsky, and F. Lozada-Nur, *A prospective follow-up study of 570 patients with oral lichen planus: persistence, remission, and malignant association*. Oral Surg Oral Med Oral Pathol, 1985. 60(1): p. 30-4.
21. Eisen, D., *The clinical features, malignant potential, and systemic associations of oral lichen planus: a study of 723 patients*. J Am Acad Dermatol, 2002. 46(2): p. 207-14.

22. Xue, J.L., et al., *A clinical study of 674 patients with oral lichen planus in China*. J Oral Pathol Med, 2005. 34(8): p. 467-72.
23. Lozada-Nur, F. and C. Miranda, *Oral lichen planus: topical and systemic therapy*. Semin Cutan Med Surg, 1997. 16(4): p. 295-300.
24. Buser, D., et al., *[Oral lichen planus. 1. The clinical manifestations, histopathology, etiology, long-term course and patient data from the Stomatology Center at the Baylor College of Dentistry in Dallas, USA]*. Schweiz Monatsschr Zahnmed, 1997. 107(4): p. 294-306.
25. Rees, J.L., J.N. Matthews, and P.S. Friedmann, *Delayed type hypersensitivity is abnormal in patients with lichen planus*. Arch Dermatol Res, 1992. 284(3): p. 132-4.
26. Buser, D., et al., *[Oral lichen planus. 2. Therapy possibilities and current treatment concepts]*. Schweiz Monatsschr Zahnmed, 2001. 111(2): p. 170-87.
27. Ramon-Fluixa, C., et al., *Periodontal status in patients with oral lichen planus: a study of 90 cases*. Oral Dis, 1999. 5(4): p. 303-6.
28. Karatsaidis, A., et al., *Erythematous and reticular forms of oral lichen planus and oral lichenoid reactions differ in pathological features related to disease activity*. J Oral Pathol Med, 2003. 32(5): p. 275-81.
29. Brant, J.M., A.C. Vasconcelos, and L.V. Rodrigues, *Role of apoptosis in erosive and reticular oral lichen planus exhibiting variable epithelial thickness*. Braz Dent J, 2008. 19(3): p. 179-85.
30. Thorn, J.J., et al., *Course of various clinical forms of oral lichen planus. A prospective follow-up study of 611 patients*. J Oral Pathol, 1988. 17(5): p. 213-8.
31. Silverman, S., Jr., et al., *A prospective study of findings and management in 214 patients with oral lichen planus*. Oral Surg Oral Med Oral Pathol, 1991. 72(6): p. 665-70.
32. Axell, T. and L. Rundquist, *Oral lichen planus--a demographic study*. Community Dent Oral Epidemiol, 1987. 15(1): p. 52-6.
33. Lozada-Nur, F. and C. Miranda, *Oral lichen planus: epidemiology, clinical characteristics, and associated diseases*. Semin Cutan Med Surg, 1997. 16(4): p. 273-7.
34. Bagan, J.V., et al., *Oral lichen planus and chronic liver disease: a clinical and morphometric study of the oral lesions in relation to transaminase elevation*. Oral Surg Oral Med Oral Pathol, 1994. 78(3): p. 337-42.
35. Carbone, M., et al., *Course of oral lichen planus: a retrospective study of 808 northern Italian patients*. Oral Dis, 2009. 15(3): p. 235-43.
36. Mignogna, M.D., L. Lo Russo, and S. Fedele, *Gingival involvement of oral lichen planus in a series of 700 patients*. J Clin Periodontol, 2005. 32(10): p. 1029-33.
37. Eisen, D., *The evaluation of cutaneous, genital, scalp, nail, esophageal, and ocular involvement in patients with oral lichen planus*. Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol Endod, 1999. 88(4): p. 431-6.
38. Axell, T., *A prevalence study of oral mucosal lesions in an adult Swedish population*. Odontol Revy Suppl, 1976. 36: p. 1-103.
39. Axell, T., *A preliminary report on prevalences of oral mucosal lesions in a Swedish population*. Community Dent Oral Epidemiol, 1975. 3(3): p. 143-5.
40. Axell, T., *Occurrence of leukoplakia and some other oral white lesions among 20,333 adult Swedish people*. Community Dent Oral Epidemiol, 1987. 15(1): p. 46-51.
41. McCartan, B.E. and C.M. Healy, *The reported prevalence of oral lichen planus: a review and critique*. J Oral Pathol Med, 2008. 37(8): p. 447-53.

42. Daramola, O.O., A.O. Ogunbiyi, and A.O. George, *Evaluation of clinical types of cutaneous lichen planus in anti-hepatitis C virus seronegative and seropositive Nigerian patients*. Int J Dermatol, 2003. 42(12): p. 933-5.
43. Bornstein, M.M., et al., *[Oral mucosal lesions diagnosed in a stomatology service. An examination of clinico-pathological findings from the year 2003]*. Schweiz Monatsschr Zahnmed, 2006. 116(5): p. 468-75.
44. Wessner, B., *Analyse der Klientel der stomatologischen Sprechstunde der Poliklinik für Orale Chirurgie. Eine retrospektive, deskriptive, epidemiologische Untersuchung der Patienten der Schleimhautsprechstunde über einen Zeitraum von 3 Jahren.*, in *Klinik für Zahn-, Mund- und Kieferkrankheiten und Kiefer- und Gesichtschirurgie* 2008, Universität Zürich, Zentrum für Zahn-, Mund- und Kieferheilkunde.
45. Potts, A.J., J. Hamburger, and C. Scully, *The medication of patients with oral lichen planus and the association of nonsteroidal anti-inflammatory drugs with erosive lesions*. Oral Surg Oral Med Oral Pathol, 1987. 64(5): p. 541-3.
46. Silverman, S., Jr. and M. Griffith, *Studies on oral lichen planus. II. Follow-up on 200 patients, clinical characteristics, and associated malignancy*. Oral Surg Oral Med Oral Pathol, 1974. 37(5): p. 705-10.
47. Scully, C., O.P. de Almeida, and R. Welbury, *Oral lichen planus in childhood*. Br J Dermatol, 1994. 130(1): p. 131-3.
48. Patel, S., C.M. Yeoman, and R. Murphy, *Oral lichen planus in childhood: a report of three cases*. Int J Paediatr Dent, 2005. 15(2): p. 118-22.
49. GunaShekhar, M., et al., *Oral lichen planus in childhood: A rare case report*. Dermatol Online J, 2010. 16(8): p. 9.
50. van der Meij, E.H. and I. van der Waal, *Lack of clinicopathologic correlation in the diagnosis of oral lichen planus based on the presently available diagnostic criteria and suggestions for modifications*. J Oral Pathol Med, 2003. 32(9): p. 507-12.
51. McCartan, B.E. and C.E. McCreary, *Oral lichenoid drug eruptions*. Oral Dis, 1997. 3(2): p. 58-63.
52. Scully, C. and M. Carrozzo, *Oral mucosal disease: Lichen planus*. Br J Oral Maxillofac Surg, 2008. 46(1): p. 15-21.
53. Robertson, W.D. and D. Wray, *Ingestion of medication among patients with oral keratoses including lichen planus*. Oral Surg Oral Med Oral Pathol, 1992. 74(2): p. 183-5.
54. Yiannias, J.A., et al., *Relevant contact sensitivities in patients with the diagnosis of oral lichen planus*. J Am Acad Dermatol, 2000. 42(2 Pt 1): p. 177-82.
55. van der Meij, E.H., et al., *Interobserver and intraobserver variability in the clinical assessment of oral lichen planus*. J Oral Pathol Med, 2002. 31(2): p. 95-8.
56. Eisenberg, E. and D.J. Krutchkoff, *Lichenoid lesions of oral mucosa. Diagnostic criteria and their importance in the alleged relationship to oral cancer*. Oral Surg Oral Med Oral Pathol, 1992. 73(6): p. 699-704.
57. McClatchey, K.D., S. Silverman, Jr., and L.S. Hansen, *Studies on oral lichen planus. III. Clinical and histologic correlations in 213 patients*. Oral Surg Oral Med Oral Pathol, 1975. 39(1): p. 122-9.
58. Zhao, Z.Z., et al., *Mast cell/T cell interactions in oral lichen planus*. J Oral Pathol Med, 2002. 31(4): p. 189-95.
59. Rodriguez-Nunez, I., et al., *Peripheral T-cell subsets in patients with reticular and atrophic-erosive oral lichen planus*. Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol Endod, 2001. 91(2): p. 180-8.

60. Curran, R.C. and J. Crocker, *Atlas der Histopathologie*. 5. ed, ed. Springer. 2000. p. 95.
61. Raghu, A.R., N.R. Nirmala, and N. Sreekumaran, *Direct immunofluorescence in oral lichen planus and oral lichenoid reactions*. Quintessence Int, 2002. 33(3): p. 234-9.
62. Lodi, G., et al., *Current controversies in oral lichen planus: report of an international consensus meeting. Part 1. Viral infections and etiopathogenesis*. Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol Endod, 2005. 100(1): p. 40-51.
63. Porter, S.R., et al., *Immunologic aspects of dermal and oral lichen planus: a review*. Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol Endod, 1997. 83(3): p. 358-66.
64. Porter, K., et al., *Class I and II HLA antigens in British patients with oral lichen planus*. Oral Surg Oral Med Oral Pathol, 1993. 75(2): p. 176-80.
65. Middleton, P.G., et al., *Cytokine gene polymorphisms associating with severe acute graft-versus-host disease in HLA-identical sibling transplants*. Blood, 1998. 92(10): p. 3943-8.
66. Takahashi, K., et al., *Myositis as a manifestation of chronic graft-versus-host disease*. Intern Med, 2000. 39(6): p. 482-5.
67. Cavet, J., et al., *Interferon-gamma and interleukin-6 gene polymorphisms associate with graft-versus-host disease in HLA-matched sibling bone marrow transplantation*. Blood, 2001. 98(5): p. 1594-600.
68. Carrozzo, M., et al., *Tumor necrosis factor-alpha and interferon-gamma polymorphisms contribute to susceptibility to oral lichen planus*. J Invest Dermatol, 2004. 122(1): p. 87-94.
69. Colquhoun, A.N. and M.M. Ferguson, *An association between oral lichen planus and a persistently dry mouth*. Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol Endod, 2004. 98(1): p. 60-8.
70. Schlosser, B.J., *Lichen planus and lichenoid reactions of the oral mucosa*. Dermatol Ther, 2010. 23(3): p. 251-67.
71. Holmstrup, P., A.W. Schiotz, and J. Westergaard, *Effect of dental plaque control on gingival lichen planus*. Oral Surg Oral Med Oral Pathol, 1990. 69(5): p. 585-90.
72. Romero, M.A., et al., *Clinical and pathological characteristics of oral lichen planus in hepatitis C-positive and -negative patients*. Clin Otolaryngol Allied Sci, 2002. 27(1): p. 22-6.
73. Rebora, A., et al., *Erosive lichen planus and cirrhotic hepatitis*. Ital Gen Rev Dermatol, 1978. 15(2): p. 123-31.
74. del Olmo, J.A., et al., *Oral lichen planus and hepatic cirrhosis*. Ann Intern Med, 1989. 110(8): p. 666.
75. Scully, C., et al., *Lichen planus and liver disease: how strong is the association?* J Oral Pathol, 1985. 14(3): p. 224-6.
76. el-Kabir, M., et al., *Liver function in UK patients with oral lichen planus*. Clin Exp Dermatol, 1993. 18(1): p. 12-6.
77. Carrozzo, M. and S. Gandolfo, *Oral diseases possibly associated with hepatitis C virus*. Crit Rev Oral Biol Med, 2003. 14(2): p. 115-27.
78. Cunha, K.S., et al., *Prevalence of oral lichen planus in Brazilian patients with HCV infection*. Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol Endod, 2005. 100(3): p. 330-3.
79. Ingafou, M., et al., *No evidence of HCV infection or liver disease in British patients with oral lichen planus*. Int J Oral Maxillofac Surg, 1998. 27(1): p. 65-6.

80. Bokor-Bratic, M., *Lack of evidence of hepatic disease in patients with oral lichen planus in Serbia*. Oral Dis, 2004. 10(5): p. 283-6.
81. Carrozzo, M., et al., *Hepatitis C virus-associated oral lichen planus: is the geographical heterogeneity related to HLA-DR6?* J Oral Pathol Med, 2005. 34(4): p. 204-8.
82. Lechmann, M., et al., *Increased frequency of the HLA-DR15 (B1\*15011) allele in German patients with self-limited hepatitis C virus infection*. Eur J Clin Invest, 1999. 29(4): p. 337-43.
83. Figueiredo, L.C., et al., *Oral lichen planus and hepatitis C virus infection*. Oral Dis, 2002. 8(1): p. 42-6.
84. Bez, C., et al., *Lack of association between hepatotropic transfusion transmitted virus infection and oral lichen planus in British and Italian populations*. Br J Dermatol, 2001. 145(6): p. 990-3.
85. Campisi, G., et al., *A new delivery system of clobetasol-17-propionate (lipid-loaded microspheres 0.025%) compared with a conventional formulation (lipophilic ointment in a hydrophilic phase 0.025%) in topical treatment of atrophic/erosive oral lichen planus. A Phase IV, randomized, observer-blinded, parallel group clinical trial*. Br J Dermatol, 2004. 150(5): p. 984-90.
86. Eisen, D., et al., *Number V Oral lichen planus: clinical features and management*. Oral Dis, 2005. 11(6): p. 338-49.
87. Villarroel Dorrego, M., et al., *Oral lichen planus: immunohistology of mucosal lesions*. J Oral Pathol Med, 2002. 31(7): p. 410-4.
88. Eversole, L.R., *Immunopathogenesis of oral lichen planus and recurrent aphthous stomatitis*. Semin Cutan Med Surg, 1997. 16(4): p. 284-94.
89. Ichimura, M., et al., *Expression profile of chemokines and chemokine receptors in epithelial cell layers of oral lichen planus*. J Oral Pathol Med, 2006. 35(3): p. 167-74.
90. Kim, S.G., et al., *Apoptosis of oral epithelial cells in oral lichen planus caused by upregulation of BMP-4*. J Oral Pathol Med, 2006. 35(1): p. 37-45.
91. Dekker, N.P., et al., *Apoptosis-associated markers in oral lichen planus*. J Oral Pathol Med, 1997. 26(4): p. 170-5.
92. Bascones, C., et al., *Apoptosis and cell cycle arrest in oral lichen planus Hypothesis on their possible influence on its malignant transformation*. Arch Oral Biol, 2005. 50(10): p. 873-81.
93. Simark Mattsson, C., et al., *Distribution of interferon-gamma mRNA-positive cells in oral lichen planus lesions*. J Oral Pathol Med, 1998. 27(10): p. 483-8.
94. Simark-Mattsson, C., et al., *Distribution of interleukin-2, -4, -10, tumour necrosis factor-alpha and transforming growth factor-beta mRNAs in oral lichen planus*. Arch Oral Biol, 1999. 44(6): p. 499-507.
95. Sugerman, P.B., et al., *A quantitative cytological study of lesional and non-lesional mucosa in oral lichen planus*. Arch Oral Biol, 1996. 41(1): p. 117-20.
96. Thornhill, M.H., *Immune mechanisms in oral lichen planus*. Acta Odontol Scand, 2001. 59(3): p. 174-7.
97. Barnes, P.J., *Nuclear factor-kappa B*. Int J Biochem Cell Biol, 1997. 29(6): p. 867-70.
98. Santoro, A., et al., *NF-kappaB expression in oral and cutaneous lichen planus*. J Pathol, 2003. 201(3): p. 466-72.
99. Lodi, G., et al., *Current controversies in oral lichen planus: report of an international consensus meeting. Part 2. Clinical management and malignant*

- transformation*. Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol Endod, 2005. 100(2): p. 164-78.
100. Al-Hashimi, I., et al., *Oral lichen planus and oral lichenoid lesions: diagnostic and therapeutic considerations*. Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol Endod, 2007. 103 Suppl: p. S25 e1-12.
  101. Femiano, F., F. Gombos, and C. Scully, *Oral erosive/ulcerative lichen planus: preliminary findings in an open trial of sulodexide compared with cyclosporine (ciclosporin) therapy*. Int J Dermatol, 2003. 42(4): p. 308-11.
  102. Thongprasom, K., et al., *Interventions for treating oral lichen planus*. Cochrane Database Syst Rev, 2011(7): p. CD001168.
  103. Lüllmann H, Mohr K, and Ziegler A, *Taschenatlas der Pharmakologie*. 1994, Stuttgart, New York: Georg Thieme Verlag.
  104. Stryer, L., *Biochemie*. 1991, Heidelberg, Berlin, New York: Spektrum Akademischer Verlag GmbH. 591-594.
  105. Sinz, D.E. and G.E. Kaugars, *Corticosteroid therapy in general dental practice*. Gen Dent, 1992. 40(4): p. 298-9.
  106. Lozada, F., S. Silverman, Jr., and C. Migliorati, *Adverse side effects associated with prednisone in the treatment of patients with oral inflammatory ulcerative diseases*. J Am Dent Assoc, 1984. 109(2): p. 269-70.
  107. Malhotra, A.K., et al., *Betamethasone oral mini-pulse therapy compared with topical triamcinolone acetonide (0.1%) paste in oral lichen planus: A randomized comparative study*. J Am Acad Dermatol, 2008. 58(4): p. 596-602.
  108. Carbone, M., et al., *Systemic and topical corticosteroid treatment of oral lichen planus: a comparative study with long-term follow-up*. J Oral Pathol Med, 2003. 32(6): p. 323-9.
  109. Thongprasom, K. and K. Dhanuthai, *Steroids in the treatment of lichen planus: a review*. J Oral Sci, 2008. 50(4): p. 377-85.
  110. Carbone, M., et al., *Topical clobetasol in the treatment of atrophic-erosive oral lichen planus: a randomized controlled trial to compare two preparations with different concentrations*. J Oral Pathol Med, 2009. 38(2): p. 227-33.
  111. Tyldesley, W.R. and S.M. Harding, *Betamethasone valerate aerosol in the treatment of oral lichen planus*. Br J Dermatol, 1977. 96(6): p. 659-62.
  112. Greenspan, J.S., C.M. Yeoman, and S.M. Harding, *Oral lichen planus. A double-blind comparison of treatment with betamethasone valerate aerosol and pellets*. Br Dent J, 1978. 144(3): p. 83-4.
  113. McGrath, C., et al., *Patient-centred outcome measures for oral mucosal disease are sensitive to treatment*. Int J Oral Maxillofac Surg, 2003. 32(3): p. 334-6.
  114. Thongprasom, K., et al., *Expression of TNF-alpha in oral lichen planus treated with fluocinonide 0.1%*. J Oral Pathol Med, 2006. 35(3): p. 161-6.
  115. Carbone, M., et al., *[The topical treatment of atrophic-erosive oral lichen planus with fluocinonide in a bioadhesive gel, chlorhexidine and miconazole gel. A totally open trial]*. Minerva Stomatol, 1996. 45(3): p. 61-8.
  116. Aguirre, J.M., et al., *Efficacy of mometasone furoate microemulsion in the treatment of erosive-ulcerative oral lichen planus: pilot study*. J Oral Pathol Med, 2004. 33(7): p. 381-5.
  117. Conrotto, D., et al., *Ciclosporin vs. clobetasol in the topical management of atrophic and erosive oral lichen planus: a double-blind, randomized controlled trial*. Br J Dermatol, 2006. 154(1): p. 139-45.
  118. Carbone, M., et al., *Topical corticosteroids in association with miconazole and chlorhexidine in the long-term management of atrophic-erosive oral lichen*

- planus: a placebo-controlled and comparative study between clobetasol and fluocinonide*. Oral Dis, 1999. 5(1): p. 44-9.
119. Gonzalez-Moles, M.A., et al., *Treatment of severe erosive gingival lesions by topical application of clobetasol propionate in custom trays*. Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol Endod, 2003. 95(6): p. 688-92.
  120. Fistarol, S.K. and P.H. Itin, *Anti-inflammatory treatment*. Curr Probl Dermatol, 2011. 40: p. 58-70.
  121. Swissmedic, *Warnhinweis betreffend Elidel® (Pimecrolimus) und Protopic® (Tacrolimus)*. Swissmedic Journal, 2005(3): p. 183.
  122. Yoke, P.C., et al., *A randomized controlled trial to compare steroid with cyclosporine for the topical treatment of oral lichen planus*. Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol Endod, 2006. 102(1): p. 47-55.
  123. Corrocher, G., et al., *Comparative effect of tacrolimus 0.1% ointment and clobetasol 0.05% ointment in patients with oral lichen planus*. J Clin Periodontol, 2008. 35(3): p. 244-9.
  124. Radfar, L., R.C. Wild, and L. Suresh, *A comparative treatment study of topical tacrolimus and clobetasol in oral lichen planus*. Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol Endod, 2008. 105(2): p. 187-93.
  125. Morrison, L., F.J. Kratochvil, 3rd, and A. Gorman, *An open trial of topical tacrolimus for erosive oral lichen planus*. J Am Acad Dermatol, 2002. 47(4): p. 617-20.
  126. Donovan, J.C., et al., *Refractory erosive oral lichen planus associated with hepatitis C: response to topical tacrolimus ointment*. J Cutan Med Surg, 2005. 9(2): p. 43-6.
  127. Lozada-Nur, F.I. and H.Y. Sroussi, *Tacrolimus powder in Orabase 0.1% for the treatment of oral lichen planus and oral lichenoid lesions: an open clinical trial*. Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol Endod, 2006. 102(6): p. 744-9.
  128. Olivier, V., et al., *Treatment of chronic erosive oral lichen planus with low concentrations of topical tacrolimus: an open prospective study*. Arch Dermatol, 2002. 138(10): p. 1335-8.
  129. Becker, J.C., et al., *The carcinogenic potential of tacrolimus ointment beyond immune suppression: a hypothesis creating case report*. BMC Cancer, 2006. 6: p. 7.
  130. Wu, Y., et al., *A randomized double-blind, positive-control trial of topical thalidomide in erosive oral lichen planus*. Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol Endod, 2010. 110(2): p. 188-95.
  131. Tavares, J.L., et al., *Thalidomide reduces tumour necrosis factor-alpha production by human alveolar macrophages*. Respir Med, 1997. 91(1): p. 31-9.
  132. Xiong, C., et al., *The efficacy of topical intralesional BCG-PSN injection in the treatment of erosive oral lichen planus: a randomized controlled trial*. J Oral Pathol Med, 2009. 38(7): p. 551-8.
  133. Schaefer, C., R. Meister, and C. Weber-Schoendorfer, *Isotretinoin exposure and pregnancy outcome: an observational study of the Berlin Institute for Clinical Teratology and Drug Risk Assessment in Pregnancy*. Arch Gynecol Obstet, 2010. 281(2): p. 221-7.
  134. Choonhakarn, C., et al., *The efficacy of aloe vera gel in the treatment of oral lichen planus: a randomized controlled trial*. Br J Dermatol, 2008. 158(3): p. 573-7.

135. Salazar-Sanchez, N., et al., *Efficacy of topical Aloe vera in patients with oral lichen planus: a randomized double-blind study*. J Oral Pathol Med, 2010. 39(10): p. 735-40.
136. Kunte, C., et al., *[Treatment of therapy-resistant erosive oral lichen planus with extracorporeal photopheresis (ECP)]*. J Dtsch Dermatol Ges, 2005. 3(11): p. 889-94.
137. Huerta Leteurtre, N., et al., *[Oral lichen planus plaques and homogeneous leukoplakia: comparative results of treatment with CO2 laser]*. Acta Otorrinolaringol Esp, 1999. 50(7): p. 543-7.
138. Bornstein, M.M., et al., *[The CO2 laser in stomatology. Part 2]*. Schweiz Monatsschr Zahnmed, 2003. 113(7): p. 766-85.
139. Kramer, I.R., et al., *Definition of leukoplakia and related lesions: an aid to studies on oral precancer*. Oral Surg Oral Med Oral Pathol, 1978. 46(4): p. 518-39.
140. Epstein, J.B., et al., *Oral lichen planus: progress in understanding its malignant potential and the implications for clinical management*. Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol Endod, 2003. 96(1): p. 32-7.
141. Mignogna, M.D., et al., *Clinical guidelines in early detection of oral squamous cell carcinoma arising in oral lichen planus: a 5-year experience*. Oral Oncol, 2001. 37(3): p. 262-7.
142. Kunkel, M. and K. Hertrampf, *Diagnostik und Management von Vorläuferläsionen des oralen Plattenepithelkarzinoms in der Zahn-, Mund- und Kieferheilkunde (S2k)*. 2010.
143. van der Waal, I., *Potentially malignant disorders of the oral and oropharyngeal mucosa; terminology, classification and present concepts of management*. Oral Oncol, 2009. 45(4-5): p. 317-23.
144. Allen, C.M., *Is lichen planus really premalignant?* Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol Endod, 1998. 85(4): p. 347.
145. Krutchkoff, D.J. and E. Eisenberg, *Lichenoid dysplasia: a distinct histopathologic entity*. Oral Surg Oral Med Oral Pathol, 1985. 60(3): p. 308-15.
146. van der Meij, E.H., K.P. Schepman, and I. van der Waal, *The possible premalignant character of oral lichen planus and oral lichenoid lesions: a prospective study*. Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol Endod, 2003. 96(2): p. 164-71.
147. Krutchkoff, D.J., L. Cutler, and S. Laskowski, *Oral lichen planus: the evidence regarding potential malignant transformation*. J Oral Pathol, 1978. 7(1): p. 1-7.
148. Rodstrom, P.O., et al., *Cancer and oral lichen planus in a Swedish population*. Oral Oncol, 2004. 40(2): p. 131-8.
149. Gandolfo, S., et al., *Risk of oral squamous cell carcinoma in 402 patients with oral lichen planus: a follow-up study in an Italian population*. Oral Oncol, 2004. 40(1): p. 77-83.
150. Fang, M., et al., *Malignant transformation of oral lichen planus: a retrospective study of 23 cases*. Quintessence Int, 2009. 40(3): p. 235-42.
151. Bombeccari, G.P., et al., *Oral lichen planus and malignant transformation: a longitudinal cohort study*. Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol Endod, 2011. 112(3): p. 328-34.
152. Vesper, M., et al., *[Detection of human papillomavirus (HVP)-DNA in oral manifestation of lichen planus]*. Mund Kiefer Gesichtschir, 1997. 1(3): p. 146-9.
153. Rhodus, N.L., et al., *A comparison of the pro-inflammatory, NF-kappaB-dependent cytokines: TNF-alpha, IL-1-alpha, IL-6, and IL-8 in different oral fluids from oral lichen planus patients*. Clin Immunol, 2005. 114(3): p. 278-83.



154. Rhodus, N.L., et al., *The feasibility of monitoring NF-kappaB associated cytokines: TNF-alpha, IL-1alpha, IL-6, and IL-8 in whole saliva for the malignant transformation of oral lichen planus*. Mol Carcinog, 2005. 44(2): p. 77-82.
155. Pramick, M. and S.E. Whitmore, *Cushing's syndrome caused by mucosal corticosteroid therapy*. Int J Dermatol, 2009. 48(1): p. 100-1.
156. *Arzneimittel-Kompendium der Schweiz*, 2011, Documed AG: Basel. p. 583-85.
157. *Arzneimittel-Kompendium der Schweiz*, 2011, Documed AG: Basel. p. 1460-61.
158. *Arzneimittel-Kompendium der Schweiz*, 2011, Documed AG: Basel. p. 2632-33.
159. *Arzneimittel-Kompendium der Schweiz*, 2011, Documed AG: Basel. p. 4114-15.
160. Smith, P.G., *Cancer Incidence in Five Continents. Comparison between registries: age-standardized rates*. IARC Sci Publ, 1992(120): p. 865-70.
161. Bai, J., et al., *Association of polymorphisms in the human IFN-gamma and IL-4 gene with oral lichen planus: a study in an ethnic Chinese cohort*. J Interferon Cytokine Res, 2008. 28(6): p. 351-8.
162. Sun, A., et al., *Serum interleukin-8 level is a more sensitive marker than serum interleukin-6 level in monitoring the disease activity of oral lichen planus*. Br J Dermatol, 2005. 152(6): p. 1187-92.
163. Sun, A., et al., *Serum interleukin-6 level is a useful marker in evaluating therapeutic effects of levamisole and Chinese medicinal herbs on patients with oral lichen planus*. J Oral Pathol Med, 2002. 31(4): p. 196-203.
164. Rad, M., et al., *Correlation between clinical and histopathologic diagnoses of oral lichen planus based on modified WHO diagnostic criteria*. Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol Endod, 2009. 107(6): p. 796-800.
165. Eisenberg, E., *Oral lichen planus: a benign lesion*. J Oral Maxillofac Surg, 2000. 58(11): p. 1278-85.
166. Edwards, P.C. and R. Kelsch, *Oral lichen planus: clinical presentation and management*. J Can Dent Assoc, 2002. 68(8): p. 494-9.
167. Lamey, P.J., et al., *Basal cell cytoplasmic autoantibodies in oral lichenoid reactions*. Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol Endod, 1995. 79(1): p. 44-9.
168. Dahlberg, G., *Standard error and medicine*. Acta Genet Stat Med, 1949. 1(4): p. 313-21.
169. Thongprasom, K., et al., *Clinical evaluation in treatment of oral lichen planus with topical fluocinolone acetonide: a 2-year follow-up*. J Oral Pathol Med, 2003. 32(6): p. 315-22.
170. Chan, E.S., M. Thornhill, and J. Zakrzewska, *Interventions for treating oral lichen planus*. Cochrane Database Syst Rev, 2000(2): p. CD001168.
171. Zakrzewska, J.M., E.S. Chan, and M.H. Thornhill, *A systematic review of placebo-controlled randomized clinical trials of treatments used in oral lichen planus*. Br J Dermatol, 2005. 153(2): p. 336-41.
172. Hegarty, A.M., et al., *Fluticasone propionate spray and betamethasone sodium phosphate mouthrinse: a randomized crossover study for the treatment of symptomatic oral lichen planus*. J Am Acad Dermatol, 2002. 47(2): p. 271-9.
173. Lo Muzio, L., et al., *The treatment of oral aphthous ulceration or erosive lichen planus with topical clobetasol propionate in three preparations: a clinical and pilot study on 54 patients*. J Oral Pathol Med, 2001. 30(10): p. 611-7.
174. Thompson, D.F. and P.A. Skaehill, *Drug-induced lichen planus*. Pharmacotherapy, 1994. 14(5): p. 561-71.

175. Bagan, J.V., et al., *Oral lichen planus and diabetes mellitus. A clinico-pathological study*. Bull Group Int Rech Sci Stomatol Odontol, 1993. 36(1-2): p. 3-6.
176. Birchmeier, R.I., *Untersuchungen zur Ätiologie und Pathogenese des oralen Lichen ruber planus unter besonderer Berücksichtigung von Amalgamfüllungen. Eine Pilotstudie mit 60 Patienten.*, in *Klinik für Zahn-, Mund- und Kieferkrankheiten und Kieferchirurgie* 1996: Zürich.
177. Rojo-Moreno, J.L., et al., *Psychologic factors and oral lichen planus. A psychometric evaluation of 100 cases*. Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol Endod, 1998. 86(6): p. 687-91.
178. Vallejo, M.J., et al., *Anxiety and depression as risk factors for oral lichen planus*. Dermatology, 2001. 203(4): p. 303-7.
179. Delavarian, Z., et al., *The evaluation of psychiatric drug therapy on oral lichen planus patients with psychiatric disorders*. Med Oral Patol Oral Cir Bucal, 2010. 15(2): p. e322-7.
180. Pelisse, M., *The vulvo-vaginal-gingival syndrome. A new form of erosive lichen planus*. Int J Dermatol, 1989. 28(6): p. 381-4.
181. Scully, C. and M. el-Kom, *Lichen planus: review and update on pathogenesis*. J Oral Pathol, 1985. 14(6): p. 431-58.
182. Shklar, G., *Lichen planus as an oral ulcerative disease*. Oral Surg Oral Med Oral Pathol, 1972. 33(3): p. 376-88.
183. Thornhill, M.H., et al., *The role of histopathological characteristics in distinguishing amalgam-associated oral lichenoid reactions and oral lichen planus*. J Oral Pathol Med, 2006. 35(4): p. 233-40.
184. Thongprasom, K., et al., *Relative efficacy of fluocinolone acetonide compared with triamcinolone acetonide in treatment of oral lichen planus*. J Oral Pathol Med, 1992. 21(10): p. 456-8.
185. Youngnak-Piboonratanakit, P., et al., *Expression of IFN-gamma before and after treatment of oral lichen planus with 0.1% fluocinolone acetonide in orabase*. J Oral Pathol Med, 2009. 38(9): p. 689-94.
186. Gorouhi, F., et al., *Randomized trial of pimecrolimus cream versus triamcinolone acetonide paste in the treatment of oral lichen planus*. J Am Acad Dermatol, 2007. 57(5): p. 806-13.
187. Endo, H., et al., *Successful treatment using occlusive steroid therapy in patients with erosive lichen planus: a report on 2 cases*. Quintessence Int, 2008. 39(4): p. e162-72.
188. Lehner, T. and C. Lyne, *Adrenal function during topical oral corticosteroid treatment*. Br Med J, 1969. 4(5676): p. 138-41.
189. Ismail, S.B., S.K. Kumar, and R.B. Zain, *Oral lichen planus and lichenoid reactions: etiopathogenesis, diagnosis, management and malignant transformation*. J Oral Sci, 2007. 49(2): p. 89-106.
190. Xia, J., et al., *Short-term clinical evaluation of intralesional triamcinolone acetonide injection for ulcerative oral lichen planus*. J Oral Pathol Med, 2006. 35(6): p. 327-31.
191. Hietanen, J., et al., *A retrospective study of oral lichen planus patients with concurrent or subsequent development of malignancy*. Oral Oncol, 1999. 35(3): p. 278-82.
192. Aleinikov, A., R.C. Jordan, and J.H. Main, *Topical steroid therapy in oral lichen planus: review of a novel delivery method in 24 patients*. J Can Dent Assoc, 1996. 62(4): p. 324-7.

## 9 Anhang

### 9.1 Abkürzungen

<b>LP</b>	Lichen planus
<b>C.I.</b>	Konfidenzintervall (confidence interval)
<b>HCV</b>	Hepatitis-C-Virus
<b>IL</b>	Interleukin
<b>INF</b>	Interferon
<b>MHC</b>	Haupthistokompatibilitätskomplex (engl.: human leukocyteantigen, HLA)
<b>N</b>	Probandenanzahl
<b>NNR</b>	Nebennierenrinde
<b>NSAID / NSAR</b>	Nicht-steroidale-Antirheumatika (engl.: non steroidal antiinflammatory drugs)
<b>OLL / OLR</b>	Orale lichenoidale Läsion / orale lichenoidale Reaktion
<b>OLP</b>	Orales Lichen planus (lat.: lichen ruber mucosae)
<b>OSCC</b>	Orales squamöses Zellkarzinom (Engl.: oral squamous cell carcinoma)
<b>RCT</b>	Randomisierte Kontrolluntersuchung (Engl.: randomized controlled trial)
<b>S.D.</b>	Standardabweichung (Engl.: standard deviation)
<b>SPSS</b>	Engl.: Super Performing Software System
<b>TNF</b>	Tumor-Nekrose-Faktor
<b>USZ</b>	Universitätsspital Zürich
<b>WHO</b>	Weltgesundheitsorganisation (Engl.: World Health-Organisation)
<b>ZZM</b>	Zentrum für Zahnmedizin der Universität Zürich
<b>*</b>	Signifikanzniveau $p \leq 0,05$

## **9.2 Danksagung**

Mein besonderer Dank gilt Herrn KD Dr. Dr. M. Locher für die Überlassung des Themas und die immer freundliche und fördernde Unterstützung, sowie die vielen wichtigen Anregungen und Hinweise bei der Entstehung dieser wissenschaftlichen Arbeit.

Ganz herzlich bedanken möchte ich mich bei Herrn Dr. med. dent G. Damerau für die hilfreiche Bereitstellung von den klinischen intraoralen Bildern der untersuchten Patientengruppe.

Allen Mitarbeitern und Mitarbeiterinnen der Poliklinik für Orale Chirurgie des ZZM, die mir zur Anfang der Dissertation bei der Aktensuche geholfen haben, möchte ich danken. Auch danke ich Frau H. Eschle, der ehemaligen Bibliothekarin am Zentrum für Zahnmedizin, für ihre stetig freundliche Hilfe bei der Literaturrecherche.

Mein ganz besonderer Dank gilt meiner Frau, die mir unermüdlich immer mit Rat und Tat zur Seite stand.

### 9.3 Verpflichtungserklärung zum Datenschutz

#### Verpflichtungserklärung

Hiermit verpflichte ich mich, Herr Manlio Mandirola, die auf meinem Rechner im Rahmen meiner Dissertation erfassten Daten durch ein sicheres Passwort zu sichern und nach Abschluss der Arbeit diese Daten vollständig zu löschen und aus Datenschutzgründen auch nach der Löschung der Daten die Festplatte nicht an Dritte weiterzugeben.

Zürich, den 3.1.08

  
Unterschrift

#### **9.4 Erklärung**

Ich, Manlio Mandirola, erkläre, dass ich die vorgelegte Dissertationsschrift mit dem Thema „Evaluation topischer Kortisontherapie beim erosiven und atrophischen Lichen ruber mucosae - eine retrospektive Studie über einen Zeitraum von 6 Jahren“ selbst verfasst habe und keine anderen als die angegebenen Quellen und Hilfsmittel benutzt, ohne die unzulässige Hilfe Dritter verfasst und auch in Teilen keine Kopien anderer Arbeiten dargestellt habe.

Manlio Mandirola